Modélisation mathématique pour évaluer l'impact économique de mesures de prévention dans la gonarthrose

Sabine Trellu

▶ **To cite this version:**

Sabine Trellu. Modélisation mathématique pour évaluer l'impact économique de mesures de prévention dans la gonarthrose. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01985919

HAL Id: dumas-01985919

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01985919

Submitted on 18 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

USPC
Université Sorbonne Paris Cité

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017 N° 277

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

Modélisation mathématique pour évaluer l'impact économique de mesures de prévention dans la gonarthrose

Présentée et soutenue publiquement

le 23 octobre 2017

Par

Sabine TRELLU

Née le 11 février 1989 à Épinay sur Seine (93)

Dirigée par M. Le Professeur Francis Berenbaum, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Jérémie Sellam, PU-PH…….. Président

Mme Le Professeur Laure Gossec, PU-PH

M. Le Docteur Marc Marty, PH

M. Le Docteur Gérard Duru, Directeur de recherche

CC BY NC ND

USPC Université Sorbonne Paris Cité

Remerciements

Merci à tous les membres du jury de me faire l'honneur d'évaluer mon travail.

Merci Pr Jérémie Sellam, de présider mon jury de thèse, merci pour ton soutien, ta confiance et tes conseils bienveillants. Merci de m'avoir accompagné durant mon master, tu as toujours été présent et grâce à toi j'ai eu l'opportunité de présenter notre travail jusqu'à Las Vegas.

Merci Pr Francis Berenbaum de m'avoir confié ce travail. Merci d'avoir accepté d'être mon tuteur et de m'avoir conseillée, soutenue et d'avoir été présent tout au long de mon internat ! Merci de m'avoir accordé votre confiance au sein de votre laboratoire pour mon année de master. Merci enfin de me donner l'opportunité de travailler à vos côtés pour les trois prochaines années

Merci Pr Laure Gossec pour ton accompagnement durant mon premier stage de rhumatologie, qui m'a conforté dans mon choix de spécialité. Merci de m'avoir initiée à la méta-analyse et à la rédaction d'articles scientifiques. C'est grâce à toi que j'ai pu écrire mon premier article.

Merci Dr Marc Marty, de participer à mon jury, et de votre aide méthodologique sur ce travail. Merci pour votre temps et vos précieux conseils pour améliorer ce travail.

Merci Gérard Duru pour vos explications claires et toujours patientes sur la modélisation et l'économie de la santé, sujets que je ne connaissais pas du tout avant de commencer ce travail. J'ai énormément appris grâce à vous ! Merci d'avoir accepté de faire le déplacement depuis Lyon pour participer à mon jury de thèse.

Merci à tous ceux qui m'ont permis de me former au métier de rhumatologue, équipes médicales comme paramédicales des différents services où je suis passée.

Merci à tous mes co-internes, avec qui j'ai passé tant de bons moments. Merci notamment à Stéphanie qui a partagé ma première année d'internat, à Adénike et à mes co-internes du KB : Elise, Alice, Camille, Lucie, Florence et Marion, ainsi qu'à mes co-internes de ce dernier stage : Lucas, Guillaume, Charlotte, Guyonne et Sandra.

Merci à mes amis d'être à mes côtés depuis si longtemps : Laurie qui me connait depuis la 5ème et avec qui j'ai partagé la P1, Juliette qui m'a tant impressionnée dans son rôle de témoin ! et qui sera bientôt libérée de sa thèse elle aussi. Merci aussi à mes amis des années de fac, je pense notamment à Mariam, Fanny, Jean-Jack qui ont rendu la D4 agréable.

Merci aussi à toute l'équipe du labo de St-Antoine, Alice, Audrey, Maria-Luisa, Danièle, Claire, Xavier, et les étudiants de l'époque, Marion, Cindy, Sandy, Sarah, Lyvianne, Meriam.

Merci à ma famille, Edith et Lionel mes parents, ma sœur Marianne, qui m'ont soutenue durant ces longues années d'étude. Merci à mes oncles et tantes Stéphane, Jean-Michel, Christian et Françoise, Robert et Paulette, ainsi que mes grands-parents qui seront toujours dans mon coeur.

Merci à ma belle-famille, Kaji, Phuli, Kalsang et Phurba, toujours présents.

Merci à toi Cheten de me rendre heureuse !

Table des matières

LISTES DES FIGURES ET TABLES :……5

INTRODUCTION……..6

1) La gonarthrose…….... 6
a) Généralités……..6
b) Epidémiologie……7
c) La gonarthrose, un fardeau……8
i) Les outils de mesure du fardeau……8
ii) Un fardeau individuel……10
iii) Un fardeau socio-économique……11
d) Les facteurs de risque de gonarthrose……13
i) Généralités……13
ii) L'obésité et le surpoids……15
e) Physiopathologie……..16

2) Les modèles médico-économiques……17
a) Généralité sur la modélisation……17
b) Différents modèles…….. 19
i) Arbre de décision……..20
ii) Modèle de Markov……20
iii) Modèle de simulation à événements discrets……..22
iv) Modèle de simulation individuelle (ou micro-simulation)……22
v) Modèle à système dynamique……..…...23
vi) Choix du modèle……..……..23
c) Conception d'un modèle médico-économique……..……...25
d) Evaluation médico-économique……..……26
i) Généralités……..……26
ii) Analyse coût-efficacité ……27
iii) Analyse coût-utilité……28
iv) Analyse coût-bénéfice……..……28
v) Analyse de minimisation des coûts……28

OBJECTIFS DE L'ETUDE :……29

MATERIEL ET METHODES : ……..……30

1) Construction d'une cohorte virtuelle……..30
2) Création du modèle mathématique……..……30
3) Intervention…… ……..……..31
4) Evaluation des critères de jugement……..……..32
5) Analyses de sensibilité……33

RESULTATS……36

1) **Scénario initial**……36
2) **Résultats cliniques**……36
3) **Résultats économiques**……36
4) **Comparaison des coûts directs épargnés en France et aux Pays-Bas**…37
5) **Analyses de sensibilité**……..37

DISCUSSION ……39

1) **Résultat principal**……39
2) **Modélisation économique dans la gonarthrose….**……..39
3) **La perte de poids comme mesure de prévention**……..…40
4) **Choix en économie de la santé**……..…41
5) **Comparaison internationale des coûts en santé**……42
6) **Forces et faiblesses**……42

CONCLUSION……..……44

REFERENCES……..……45

ANNEXES……..……57

Annexe 1 : Questions et recommandations sur le choix du modèle……57
Annexe 2: Article soumis à Osteoarthritis and Cartilage le 26/08/2017……..59

Liste des figures et des tables

Figure 1. Taxonomie des modèles économiques en santé……..20

Figure 2. Arbre décisionnel pour sélectionner le modèle le plus approprié……..….24

Figure 3. Diagramme coût-efficacité…….27

Figure 4. Schéma du modèle……31

Figure 5. Exemple d'une page Excel de modélisation…….34

Table 1. Paramètres du modèle……..……35

Table 2. Distribution de la population du modèle……..37

Table 3. Analyses de sensibilité…….……38

Introduction

1) La gonarthrose

a) Généralités

L'arthrose est la pathologie la plus fréquente de l'appareil locomoteur, touchant environ 10 millions de Français (1). C'est un processus pathologique dynamique de l'ensemble des tissus de l'articulation, fait de destruction et de réparation, aboutissant à une disparition progressive et définitive du cartilage articulaire. Une définition a été proposée en 2015 par l'Osteoarthritis Research Society International (OARSI) : « L'arthrose est une affection touchant les articulations mobiles, caractérisée par un stress cellulaire et une dégradation de la matrice extracellulaire, initiés par des micro et macro traumatismes qui activent des réponses réparatrices inadaptées impliquant les voies de l'inflammation de l'immunité innée. La maladie se manifeste initialement par des anomalies moléculaires (métabolisme anormal des tissus articulaires), qui sont suivies par des anomalies anatomiques et/ou physiologiques (dégradation du cartilage, remodelage osseux, formation d'ostéophytes, inflammation articulaire et perte de la fonction articulaire normale) pouvant aboutir à une « maladie » » (2). Cependant, l'arthrose est une pathologie difficile à décrire car c'est une maladie hétérogène, l'aboutissement final de diverses maladies de l'articulation. L'arthrose peut toucher toutes les articulations de l'organisme, mais atteint préférentiellement le rachis cervical et lombaire, les genoux, puis les hanches et les mains (3). Les critères diagnostiques d'arthrose ne sont pas consensuels et l'arthrose est donc le plus souvent définie selon la présence ou l'absence de symptômes cliniques, de signes radiologiques ou par l'association des 2. La classification radiologique la plus utilisée est la classification de Kellgren et Lawrence (KL), qui est adaptée pour chaque articulation (4). Le diagnostic d'arthrose radiographique est posé à partir d'un score de KL supérieur ou égal à 2. Des critères cliniques de classification de la gonarthrose ont été proposés par l'American College of Rheumatology, en cas de douleur du genou (5). Ces critères n'ont de valeur qu'en l'absence de radiographie. L'association d'éléments cliniques et radiologiques semble cependant le plus adapté pour le diagnostic de gonarthrose en raison de la discordance radio-clinique (seules 40% des gonarthroses modérées radiographiques

sont symptomatiques et 60% des arthroses évoluées radiographiques sont symptomatiques (6)).

La prise en charge thérapeutique de l'arthrose repose actuellement sur des traitements principalement symptomatiques, pharmacologiques (antalgiques, AINS, infiltrations articulaires de corticoïdes) et non pharmacologiques (rééducation, activité physique et exercices, orthèses plantaires, ou du genou, conseils diététiques, éducation du patient) selon les recommandations OARSI (7), aucun traitement permettant de ralentir la progression de la maladie n'étant actuellement disponible. A terme, un remplacement articulaire peut être proposé au patient.

b) Epidémiologie

La gonarthrose est une pathologie fréquente, cependant, son incidence et sa prévalence varient selon la définition utilisée (radiographique, clinique ou mixte radio-clinique) et selon le pays d'étude. Le taux d'incidence, standardisé sur l'âge et le sexe, de la gonarthrose radiographique et symptomatique, est estimé à 240 pour 100 000 personnes-années, et est plus importante que l'incidence de l'arthrose digitale (100/100 000 personnes-années) ou de la coxarthrose (88/100 000 personnes-années) (8). L'incidence de la gonarthrose est plus importante chez la femme que chez l'homme, tous âges confondus (2,95/1000 personnes-années vs 1,71/1000 personnes-années, respectivement). L'incidence de la gonarthrose est en particulier plus élevée chez la femme après 50 ans et augmente avec l'âge : la plus forte incidence a lieu entre 65 et 74 ans chez la femme (13,5/1000 personnes-années) (9). L'incidence annuelle de la gonarthrose est évaluée à environ 1% par an entre 70 et 89 ans chez les femmes (8).

Concernant la prévalence de la gonarthrose, elle augmente avec l'âge car c'est un état irréversible. La prévalence mondiale, standardisée sur l'âge, de la gonarthrose radiographique et symptomatique concerne 4,8% des femmes et 2,8% des hommes en 2010 (10). La prévalence de la gonarthrose est plus élevée en cas de définition radiographique uniquement, touchant 33% des hommes et 45% des femmes de plus de 60 ans, selon une méta-analyse de 2011 (11). En France, la cohorte KHOALA (Knee and Hip OsteoArthritis Long term Assessment) a évalué la prévalence de la gonarthrose radiographique et symptomatique, après standardisation sur l'âge à 4,7% chez l'homme et 6,6% chez la femme (12). La prévalence de la gonarthrose est

plus fréquente dans certaines régions du monde, notamment en Asie Pacifique, en Océanie et en Afrique du Nord (9).

c) La gonarthrose, un fardeau

i) Les outils de mesure du fardeau

Le fardeau de la gonarthrose est à la fois un fardeau individuel, secondaire à la douleur et au handicap, et un fardeau socio-économique par augmentation des coûts liés à la consommation de soins et la perte de revenus.

De multiples échelles d'évaluation du fardeau individuel d'une pathologie ont été développées et permettent d'analyser le retentissement physique, moral et social de la maladie. On peut citer notamment le score de Lequesne (13) qui quantifie le retentissement fonctionnel de la gonarthrose. D'autres échelles subjectives évaluent le niveau de douleur, la qualité du sommeil ou le moral. Des mesures globales de la qualité de vie, spécifiques à une pathologie ou plus généraux, sont également possible, grâce à des questionnaires standardisés, tel le SF-36, par exemple (14). Ces différents scores permettent d'estimer le handicap induit par la pathologie, mais il n'est pas possible de comparer le fardeau de 2 maladies simplement en comparant ces scores. En effet, la plupart des échelles d'évaluation sont spécifiques d'une pathologie. Des paramètres rendant possible la comparaison des handicaps entre eux ont donc été créé. Les principaux sont :

- Les **années vécues avec de l'incapacité** (YLD en anglais). Cet indicateur évalue le nombre d'années où les individus ont été privés d'une vie normale (du fait des maladies et de leurs conséquences). Il est calculé en multipliant la prévalence d'une pathologie par le poids du handicap lié à cette pathologie (variant entre 0 : santé fonctionnelle parfaite et 1 : décès). Le poids du handicap est évalué par des méthodes dites de compromis.
- Les **années de vie ajustées sur l'incapacité** (DALY en anglais) (15). Cet indicateur évalue le nombre d'années de vie perdues en bonne santé, du fait de la maladie. C'est la somme du nombre d'années de vie potentielles perdues du fait d'un décès prématuré (par rapport à une espérance de vie de référence) et du nombre d'années vécues en incapacité (YLD), puis pondéré selon la sévérité des troubles subis. L'une des principales critiques du DALY est d'ordre éthique, car le DALY considère qu'une vie vécue en incapacité est inférieure à une vie sans incapacité, du

fait de la pondération. D'autres limites du DALY concernent la méthode de calcul de la pondération qui ne prend pas en compte la souffrance morale le plus souvent, ni le contexte socio-culturel qui peut faire varier la perception du handicap. De plus, les changements induits par des politiques de santé publique sont mal évalués par le DALY (15).

- Les **années de vie ajustées sur la qualité** (QALY en anglais) (16). Cet indicateur évalue le nombre d'années de vie vécues en bonne santé, il intègre la quantité et la qualité de vie. C'est le produit arithmétique de l'espérance de vie par un coefficient d'utilité (reflétant la qualité des années de vie restantes). Le coefficient d'utilité consiste à associer une valeur numérique sur chacun des états de santé sur lesquels s'exerce une préférence, il traduit des préférences individuelles. Plus l'état de santé est bon et donc souhaité par le patient, plus le coefficient d'utilité est élevé (le coefficient d'utilité du décès vaut 0 et celui de la parfaite santé 1). Les coefficients d'utilité sont dérivés d'évaluations standards, tel le standard gamble (qui évalue la probabilité de décès qu'un individu est prêt à prendre pour améliorer son état de santé), le time trade-offs (qui évalue la quantité de temps qu'un individu est prêt à sacrifier pour obtenir un bon état de santé) ou des échelles graduées. Les principales critiques des QALY sont assez semblables aux limites du DALY : considération que la vie n'a pas la même valeur selon son état de santé, la difficulté à calculer les coefficients d'utilité (différences selon la population source), absence de prise en compte de facteurs contextuels (17).

- Les **années de vie en bonne santé** (HYE en anglais), une alternative aux QALY, dont les préférences portent uniquement sur la qualité de vie et ne tiennent pas compte de la quantité (18). Cet indicateur s'intéresse à une succession d'états de santé pour calculer l'utilité. Il est en pratique difficile à estimer et donc peu utilisé.

Le fardeau économique est calculé en prenant en compte les différents coûts et le temps de l'analyse (nécessité d'actualisation) :

- les **coûts directs** correspondent aux coûts directement imputables à la pathologie et/ou à sa prise en charge thérapeutique. Ils comprennent notamment les coûts des médicaments, des instruments utilisés, des examens complémentaires, des hospitalisations ou consultations, des transports. Les coûts engendrés par l'utilisation des services de santé, tels les frais généraux (entretien, l'administration de l'établissement) et les frais assumés par le patient (par exemple, frais de garde des

enfants lors d'une hospitalisation, dépenses pour l'acquisition de biens ou coût du temps que l'aidant passe auprès du patient) sont également inclus dans les coûts directs.

- les **coûts indirects** correspondent à la perte de la productivité du patient ou de son entourage, induite par la pathologie. Cette perte de productivité peut être due à une mortalité prématurée, à une retraite précoce, à de l'absentéisme au travail ou à une diminution de l'efficacité au travail (présentéisme). Ces coûts peuvent être estimés selon 2 approches principales : l'approche du capital humain (la moins réaliste, qui évalue les coûts de la perte de production potentielle, soit la perte de productivité par individu par jour de travail perdu pour invalidité. La productivité étant calculée comme le produit intérieur brut (PIB) par personne active par jour ouvré) ou l'approche des coûts de friction (qui évalue les coûts de la perte de production durant le temps nécessaire à restaurer la production initiale, soit durant le temps nécessaire pour remplacer le patient. Ce temps va dépendre du taux de chômage dans la population considérée.) (19). Ces méthodes ne permettent pas de valoriser le temps perdu de personnes qui ne travaillent pas.

- les **coûts intangibles** correspondent aux coûts liés aux conséquences sociales ou psychologiques induites par la pathologie et son traitement. Ils sont en pratique difficile à quantifier.

ii) Un fardeau individuel

La gonarthrose est une pathologie invalidante, responsable d'une douleur et d'une raideur chronique, induisant une limitation des activités et une diminution de la qualité de vie. Selon l'étude évaluant le fardeau mondial des maladies en 2015, l'arthrose se place au 13ème rang des pathologies les plus invalidantes (basé sur l'YLD), représentant 3,9% des années de vies vécues avec incapacité (20). La gonarthrose représente 85% du fardeau de l'arthrose (20). 187,4 années de vies en bonne santé pour 100 000 personnes sont perdues chez les patients arthrosiques, après standardisation sur l'âge, soit une perte équivalente à celle observée en cas de néoplasie, mais bien inférieure à celle observée dans la lombalgie (829,5 DALY/100 000 personnes) (21). L'arthrose est la pathologie progressant le plus rapidement en termes de DALY avec un taux de DALY standardisé sur l'âge augmentant de 4% entre 1990 et 2015 (21). Concernant la qualité de vie, les individus entre 50 et 84 ans avec gonarthrose, constataient une perte d'environ 2

années de vies ajustées sur la qualité de vie chez les non obèses, et de 3,5 QALY chez les patients obèses. Cela correspond, aux Etats-Unis, à 15 millions de QALY perdus à cause de l'arthrose chaque année. Cette perte de QALY est comparable à celle observée chez des patients ayant des maladies cardiovasculaires ou un cancer (22).

La douleur, qui peut-être de 2 types dans la gonarthrose (une douleur intermittente, généralement intense, lors des poussées et une douleur persistante, chronique (23)), en plus des limitations d'activité et de la mauvaise qualité de vie, induit une restriction de participation, une tristesse de l'humeur, une asthénie et des troubles du sommeil (24). Un mauvais sommeil est présent chez environ 70% des patients souffrant d'arthrose (25), et une détresse psychologique est plus souvent ressentie chez les patients arthrosiques que chez des patients souffrant d'autres maladies chroniques (26). Dans une étude française, les patients arthrosiques se plaignaient essentiellement de douleur et d'incapacité fonctionnelle caractérisée par une limitation dans les activités quotidiennes chez 81% des patients, et dans les activités de loisirs chez 21% des patients (27). Ils étaient 2 fois plus limités à la marche que les patients non arthrosiques (OR ajusté 1,9 (1,7- 2,2)). L'arthrose était le principal contributeur de limitation des activités, avec 22% de difficulté pour marcher et 13% de difficultés pour s'habiller. 30% des patients nécessitaient une aide humaine dans la vie quotidienne (28). Cependant, le handicap lié à l'arthrose dépend du contexte culturel et socio-économique (29).

L'arthrose est également responsable d'une augmentation du risque de mortalité, surtout de cause cardiovasculaire (taux de mortalité standardisé pour la mortalité de toute cause est de 1,55 (1,41 – 1,70) (30, 31). Cette surmortalité n'est pas associée à la consommation d'AINS ou à l'obésité, mais à la réduction de la mobilité. En effet, un effet cardioprotecteur a été montré chez les patients ayant eu une pose de prothèse de genou ou de hanche (HR 0,56 (0,43 – 0,73)), avec une réduction du risque absolu de 12% au bout de 7 ans (32).

iii) Un fardeau socio-économique

Les coûts totaux liés à l'arthrose ont été estimé entre 1 et 2,5% du PIB aux Etats-Unis, au Canada, au Royaume-Uni, en France et en Australie (33). Une cohorte

canadienne a évalué le coût moyen annuel à 12,200$ par patient arthrosique en 2002 (34).

Concernant les coûts directs, ils varient d'un pays à l'autre. Aux Etats-Unis, une femme arthrosique coûtait 6212$ de plus par an qu'une patiente non arthrosique en 2007. Pour les hommes, le surcoût était de 4730$ (35). La différence entre les 2 sexes est attribuée par les auteurs à la plus grande consommation de soins par les femmes. En Espagne, les coûts directs ont été évalués à 1292€ par patient et par an en 2007 (36). En France, les coûts directs totaux étaient de 1,644 milliards d'euros en 2003, ce qui était équivalent aux coûts liés aux maladies coronaires (37), et de 3,5 milliards d'euros en 2010, soit 764€ par patient et par an en cas de prise en charge par un médecin généraliste (38). Ce coût est lié à une augmentation de la fréquence des consultations médicales (en moyenne 6 consultations de plus par an) et non médicales (en moyenne 3,8 de plus/an). Les coûts pharmaceutiques représentent environ 10% des coûts directs. Cependant, la part la plus importante des coûts directs est due aux hospitalisations : les patients arthrosiques ont 28% d'hospitalisation de plus que les patients non arthrosiques (principalement pour la pose de la prothèse articulaire) (39). Les coûts de pose des prothèses sont estimés à 15 milliards de dollars aux Etats-Unis (40) et à 2,3 milliards d'euros en France en 2012 (41). Une augmentation du nombre de prothèses posées est prévisible, en raison du vieillissement de la population et de l'augmentation de prévalence de l'obésité (42). Les coûts directs vont donc augmenter.

Concernant les coûts indirects, l'absentéisme représente une proportion substantielle du fardeau de l'arthrose dans de nombreux pays. Les travailleurs arthrosiques ont 1,7 à 1,9 fois plus de risque d'être absents que les actifs sans arthrose (43). Ils manquent en moyenne 3 jours/an à cause de problèmes de santé (13 jours/an s'il s'agit d'une gonarthrose (44)), ce qui représente 500$ par travailleur et par an, soit un coût annuel d'environ 10 milliards de dollars aux Etats-Unis. Pour comparaison, l'asthme coute 5 milliards de dollars pour l'absentéisme, et les migraines 12 milliards de dollars (43). Selon une autre étude, réalisée en Suède, 2% des arrêts de travail sont liés à la gonarthrose (45). Le coût du présentéisme varie de 700 à 7000$ par travailleur par an selon l'instrument de mesure choisi, avec entre 1,5h et 14h perdues en 2 semaines (46). Quelle que soit la méthode de mesure choisie, le présentéisme a un coût supérieur à celui de l'absentéisme. Les principaux facteurs de risque de présentéisme sont le travail manuel (OR 6,4 (1,44 -28,35)) ou semi-manuel (OR 2,23

(1,09 – 4,59)), une douleur du genou importante (EVA entre 4 et 6/10) (OR 2,29 (1,17 – 4,46)) et un faible score de la composante physique du questionnaire de qualité de vie SF-12 (OR 1,99 (1,05 – 3,76)) (47).

Le taux de maintien dans la vie active des patients arthrosiques, semble similaire à la population générale, dans une population d'arthroses récentes, dans la cohorte CHECK (48). Cependant, selon une étude anglaise, 15% des patients arthrosiques (toutes localisations confondues) prennent une retraite précoce, qui survient en moyenne 7,8 ans plus tôt. De plus, parmi les patients de moins de 65 ans, 28% avaient arrêté de travailler et 15% avaient changé d'emploi ou pris un emploi à temps partiel (49). Le sexe féminin, l'âge élevé et le faible niveau d'étude sont les principaux facteurs de risque de la réduction du temps de travail secondaire à l'arthrose (50).

d) Les facteurs de risque de gonarthrose

i) Généralités

L'arthrose n'est actuellement plus considérée comme une pathologie unique mais comme une maladie avec de multiples phénotypes, définis selon le facteur de risque prédominant. Il existe probablement une physiopathologie propre pour chaque phénotype, aboutissant à terme aux mêmes lésions arthrosiques (51). Les principaux facteurs de risque pour la gonarthrose sont le vieillissement, l'obésité, le syndrome métabolique et les antécédents de traumatisme articulaire, mais d'autres facteurs ont été décrits. Ils sont le plus souvent classés en facteurs systémiques et facteurs locaux.

L'âge est le principal facteur de risque systémique d'arthrose, quelle que soit l'articulation touchée (52). Cependant, l'arthrose est un phénomène différent du vieillissement articulaire. Par exemple, les chondrocytes âgés ont une diminution du niveau d'expression des gènes de synthèse de la matrice extra-cellulaire alors que les chondrocytes arthrosiques deviennent plus actif et augmentent leur capacité anabolique et catabolique. De même, le nombre de chrondrocytes diminue dans le cartilage vieillissant, alors qu'ils s'organisent en cluster dans l'arthrose (53).

Le sexe féminin est également associé à un sur-risque d'arthrose. D'après une méta-analyse, les hommes ont en effet un risque plus faible de gonarthrose radiographique (RR 0,63 (0,53-0,75)) (54). Ils ont également un risque plus faible de

gonarthrose symptomatique (55). Il pourrait s'agir d'un rôle protecteur des hormones sexuelles féminines car la prévalence de la gonarthrose semble plus importante chez la femme uniquement en période post-ménopausique. Cependant, les essais cliniques n'ont pas mis en évidence d'effet statistiquement significatif du traitement hormonal sur la progression radiologique ou les symptômes cliniques (56).

La prévalence de l'arthrose est également plus élevée chez les patients ayant un syndrome métabolique (57). Ceci est attribué au rôle des adipokines, de l'hyperglycémie, de la résistance à l'insuline et de la dyslipidémie sur le métabolisme articulaire (58). La prévalence de la gonarthrose est aussi augmentée de manière indépendante pour les éléments du facteur métabolique, tel le diabète (59) ou la dyslipidémie (60).

L'origine ethnique des patients influe sur la prévalence et la sévérité de la gonarthrose. Dans la cohorte Johnston County, la prévalence de l'arthrose radiographique et symptomatique est plus importante chez les sujets d'origine Afro-américaine (55), de même que la sévérité radiographique, avec une atteinte tricompartimentale ou fémoro-tibiale prédominante (61). Les femmes d'origine Chinoise ont également une prévalence de gonarthrose radiographique et symptomatique plus élevée que les patientes américaines (62), mais cette différence de prévalence n'est pas constatée chez les hommes de même origine (62).

L'implication de la génétique dans l'héritabilité de la gonarthrose radiographique est estimée à 39% (63), mais sans facteur prédominant retrouvé. La plupart des allèles de susceptibilité ont de très faibles effets et sont peu fréquents dans la population. Le gène de GDF-5 (Growth Differentiation Factor-5) (64), qui est une protéine impliquée dans la formation articulaire, est associé avec la gonarthrose chez les Asiatiques et les Européens caucasiens (65). D'autres gènes exprimés dans les tissus articulaires, présents sur le locus 7q22 sont associés avec la gonarthrose (66).

Une association entre une densité minérale osseuse (DMO) élevée et une incidence de gonarthrose radiographique plus importante (OR 2,3 – 2,9) a également été montrée (67). La DMO élevée ne semble pas être un facteur de risque, mais être associé à l'arthrose par une étiologie commune (telle l'obésité par exemple).

De nombreuses études ont évalué les apports nutritionnels en vitamine (notamment C, D, E et K) et l'arthrose, sans réels liens démontrés (68).

Le principal facteur de risque local est le traumatisme articulaire. En effet, un traumatisme articulaire multiplie par 4 le risque de gonarthrose (69), et augmente de 15% le risque de gonarthrose symptomatique (70). L'incidence de l'arthrose est modifiée après lésion du ligament croisé antérieur ou atteinte méniscale (71), que ce soit avec (surrisque multiplié par 14) ou sans méniscectomie (72, 73)

Concernant les autres facteurs de risque locaux de gonarthrose, les données sont contradictoires pour les activités professionnelles et les activités sportives de loisir (68). Une inégalité de longueur des membres inférieurs, de plus de 2cm est associée à la gonarthrose radiographique et symptomatique (74). Les facteurs neuromusculaires (notamment la force quadricipitale) (75) et le défaut d'alignement articulaire (76) sont également associés à une augmentation de l'incidence et/ou de la progression de la gonarthrose.

ii) L'obésité et le surpoids

L'obésité est un facteur de risque bien connu de gonarthrose. En effet, des cohortes prospectives ont démontré que l'obésité précède le début de la gonarthrose radiographique (77-79), tout comme la gonarthrose symptomatique (80). Le risque de développer une gonarthrose radiographique et symptomatique augmente de 30% chez les sujets obèses comparativement aux sujets ayant un IMC normal (70). L'incidence de la gonarthrose est multipliée par 2,4 chez les patients obèses, dans une cohorte américaine (MOST) (81), et dans une méta-analyse (69). Cependant, les données concernant la progression de la gonarthrose chez les patients obèses sont controversées (82).

Tout comme le fait d'être obèse, la prise de poids est associée au risque de gonarthrose. Dans une étude réalisée parmi 1180 étudiants en médecine de sexe masculin la prise de 8kg entre 20 et 29 ans était associée à une augmentation de 70% de gonarthrose symptomatique plus de 30 ans après (79). La prise de poids est aussi associée avec le risque de recevoir une prothèse totale de genou, une prise de poids conférant un surrisque plus important (OR de prothèse totale de genou comparativement à un patient ayant un IMC normal tout au long de sa vie de 3,07 (1,87 – 5,05)) qu'un surpoids constant (OR 2,37 (1,21 -4,62)) (83, 84). L'IMC a un effet dose-dépendant sur l'incidence de la gonarthrose. En effet, plus l'IMC est élévé, plus le risque de gonarthrose est important (85).

Peu de données existent concernant l'obésité et la douleur du genou. Dans une cohorte de 594 femmes suivies 14 ans, un IMC initial élevé était prédictif d'une douleur du genou 14 ans plus tard, même en l'absence d'arthrose radiographique constatée (86). En effet, les cytokines pro-inflammatoires du tissu adipeux peuvent jouer un rôle dans le ressenti la douleur (87, 88).

L'effet de la perte de poids en prévention de la gonarthrose a seulement été évalué dans des essais observationnels. Dans une étude de 796 femmes, une perte de poids d'environ 5,1 kg réduisait le risque de développer une gonarthrose radiographique et symptomatique avec un OR de 0,46 (0,24 – 0,86) comparativement aux femmes sans perte de poids, sur une période de 10 ans (89). Dans une étude rétrospective évaluant l'impact du poids tout au long de la vie sur le risque d'arthroplastie du genou, dans le petit groupe de patients qui perdait du poids, le risque d'arthroplastie montrait une diminution non significative du risque comparativement aux patients qui maintenaient un poids normal (83). D'autres études ont montré une augmentation du risque de gonarthrose ou de prothèse en cas de prise de poids mais ces études manquaient de puissance pour détecter une réduction du risque en cas de perte de poids (84, 86).

Chez les patients ayant déjà une gonarthrose établie, une perte de poids de 6,1kg permettait d'améliorer la fonction (de réduire le handicap) et la douleur (90). Une perte de poids minime et un exercice modéré permettaient également de diminuer la douleur et d'améliorer la fonction (91).

L'obésité augmente de manière importante. Elle touchait 15% de la population française en 2012 (92). La prévalence de la gonarthrose est donc susceptible d'augmenter.

e) <u>Physiopathologie</u>

L'arthrose est une maladie de l'ensemble des tissus de l'articulation. Le cartilage articulaire normal est un tissu non vascularisé, non innervé, permettant le glissement des surfaces osseuses sans friction. Il contient un seul type cellulaire, les chrondrocytes, enchassés dans une matrice extra-cellulaire composée principalement de fibres de collagène et de protéoglycanes. Les fibres de collagène vont être mises en tension par les protéoglycanes chargés de molécule d'eau.

Physiologiquement, le chondrocyte maintient un équilibre entre la synthèse et la dégradation de la matrice extra-cellulaire (93).

Initialement, on observe la formation de clusters de chondrocytes et une concentration des facteurs de croissance dans les régions lésées. Cela conduit à un déséquilibre en faveur de la dégradation, avec une augmentation de la synthèse de protéinases destructrices du tissu (métalloprotéases et aggrécanases) (94), une augmentation de la mort apoptotique des chondrocytes et une synthèse inadéquate des composants de la matrice extra-cellulaire, conduisant à la formation d'une matrice incapable de résister à un stress mécanique normal. En conséquence, le tissu cartilagineux entre dans un cercle vicieux dans lequel la dégradation domine la synthèse de la matrice extra-cellulaire. Comme le cartilage n'est pas innervé, ces changements ne produisent aucun signal jusqu'à l'atteinte d'un tissu innervé. L'inflammation synoviale est secondaire aux débris de cartilage et aux médiateurs cataboliques de la cavité synoviale. Les macrophages synoviaux produisent alors des médiateurs cataboliques et pro-inflammatoires et peuvent même se différencier en ostéoclastes fonctionnels, responsables du remodelage osseux (95). L'inflammation synoviale a lieu aussi bien lors des phases précoces que des phases tardives et est aussi sévère que dans la polyarthrite rhumatoïde (96). L'os sous-chondral joue également un rôle déterminant dans la maladie arthrosique. Il influence notamment le métabolisme cartilagineux par le biais d'interactions biomécaniques et biochimiques (97). Les modifications de l'os sous-chondral pourraient précéder les lésions du cartilage et participeraient au développement de l'arthrose par un déséquilibre biomécanique, ainsi qu'en créant des communications anormales entre l'os sous-chondral et la partie calcifiée profonde du cartilage (97).

2) Les modèles médico-économiques

a) Généralités sur la modélisation

De multiples définitions du modèle existent. Dans l'Encyclopédie Philosophique Universelle le modèle est décrit comme « une représentation simplifiée, souvent mathématisée, de relations ou de fonctions unissant les unités d'un système. De type descriptif, expositif ou inductif, le modèle se présente comme un système d'interactions reliant les éléments d'un ensemble. Il simule la réalité, ou tout au moins les aspects de la réalité correspondant à la pertinence du point de vue

adopté ». De manière plus simple, un modèle est une représentation simplifiée d'un processus complexe de la réalité, construit pour répondre à une question donnée.

La modélisation mathématique consiste à utiliser les mathématiques pour décrire, expliquer ou prévoir un comportement ou des phénomènes dans le monde réel. Elle permet d'approfondir des questions ou de tester des hypothèses (en simulant la variation de différents paramètres pour en observer les conséquences) dans des situations complexes. Les modèles servent également à synthétiser des données provenant de sources différentes. Ils permettent de pallier à l'insuffisance de données et de prendre en compte l'incertitude grâce à des analyses de sensibilité. La prédiction de scénarios plausibles à partir des meilleures informations et données disponibles est possible grâce aux modèles. Ils peuvent faciliter la description du statut épidémiologique de la population et l'estimation de la transmissibilité d'un agent infectieux et des effets possibles des réponses en matière de santé publique, mettre en lumière les facteurs de risque et contribuer à l'élaboration de stratégies de lutte contre la maladie.

Les principales limites sont les données initiales qui sont entrées dans le modèle.

L'utilisation de la modélisation dans le domaine de la santé n'est pas un phénomène récent. Le premier exemple de modélisation en santé date de 1760, développé par Daniel Bernoulli et présenté à l'Académie des sciences de Paris (98). Il proposait la modélisation d'une épidémie de variole, afin de prévoir le rapport bénéfice-risque de l'inoculation de la maladie (qui n'était pas dénuée de risque) dans une population sujette à cette épidémie, et a démontré que cette inoculation permettait d'allonger l'espérance de vie de la population. Un autre exemple de modélisation est la description du premier modèle de transmission du paludisme en 1911 par Sir Ronald Ross.

Les modèles mathématiques sont actuellement de plus en plus utilisés dans le domaine de la santé, notamment en épidémiologie et en infectiologie, mais ils se développent dans quasiment toutes les spécialités. La modélisation a également un rôle important en économie de la santé pour évaluer les coûts de nouvelles thérapeutiques. Le modèle est donc un outil d'aide à la décision. La Haute Autorité de Santé (HAS) considère que « la modélisation est la technique privilégiée pour répondre à la problématique de l'évaluation économique en santé » (99). D'autres autorités de remboursement, telles le National Institute for Health and Clinical

Excellence (NICE) par exemple, peuvent requérir la modélisation pour synthétiser des données disponibles et permettre de fournir une estimation de l'efficacité clinique et du rapport coût-efficacité avant de statuer.

b) Différents modèles

Une taxonomie des modèles médico-économiques a été proposée par Brennan *et al* (**Figure 1**) (100). Elle permet de classer les modèles à l'aide de leurs caractéristiques principales :

- L'existence ou non d'interaction possible entre les individus
- La manière dont le temps est intégré : discret ou continu
- L'unité statistique retenue : un groupe d'individus présentant les mêmes caractéristiques (cohorte ou aggrégation de patients), ou des individus avec une variabilité inter-individuelle.
- La prise en compte de l'incertitude sur les paramètres du modèle : déterministe (suppose que le modèle suit une règle fixe et définie sans variation aléatoire) ou stochastique. Les modèles stochastiques tiennent compte du caractère aléatoire ou bruit. La plupart des systèmes modélisés intègrent des phénomènes complexes qui ne sont pas compris et sont traités comme du bruit aléatoire. Les modèles stochastiques supposent que ce caractère aléatoire est important et l'incluent dans le comportement du système. Les modèles déterministes supposent que le caractère aléatoire a un effet négligeable et ne considèrent que le comportement moyen du système.

14 modèles médico-économiques différents sont possibles avec cette classification. Cependant, il s'agit de déclinaisons des modèles décrits ci-dessous. Les plus fréquemment utilisés en santé sont les arbres de décision et les modèles de Markov.

			A	B	C	D
			Cohort/aggregate level/counts		Individual level	
			Expected value, continuous state, deterministic	Markovian, discrete state, stochastic	Markovian, discrete state, individuals	Non-Markovian, discrete-state, individuals
1	No interaction allowed	Untimed	Decision tree rollback	Simulated decision tree (SDT)	Individual sampling model (ISM): Simulated patient-level decision tree (SPLDT)	
2		Timed	Markov model (evaluated deterministically)	Simulated Markov model (SMM)	Individual sampling model (ISM): Simulated patient-level Markov model (SPLMM) (variations as in quadrant below for patient level models with interaction)	
3	Interaction allowed	Discrete time	System dynamics (finite difference equations, FDE)	Discrete time Markov chain model (DTMC)	Discrete-time individual event history model (DT, IEH)	Discrete individual simulation (DT, DES)
4		Continuous time	System dynamics (ordinary differential equations, ODE)	Continuous time Markov chain model (CTMC)	Continuous time individual event history model (CT, IEH)	Discrete event simulation (CT, DES)

Figure 1. Taxonomie des modèles économiques en santé (100)

i) Arbre de décision

Les arbres de décision représentent la forme la plus simple de modélisation. Ils peuvent servir de support de décision en représentant les choix d'actions de santé et leurs conséquences. Les arbres comportent des nœuds et des branches qui aboutissent aux conséquences des décisions qui ont été prises. Les nœuds sont des paramètres prédéfinis et sont de 3 types :

- les nœuds décisionnels, avec un choix possible.

- les nœuds aléatoires, représentant des événements survenant sous l'influence du hasard.

- les nœuds terminaux, représentant la fin d'une option.

Ils sont à privilégier pour les épisodes aigus ou des maladies de courte durée. La principale limite des arbres de décision est l'absence de prise en compte du temps dans la survenue des événements, cela implique que les événements ne surviennent qu'une seule fois. Pour modéliser la répétition du même événement, il est nécessaire d'ajouter de nouvelles branches. Les arbres de décision deviennent vite incompréhensibles pour une pathologie longue à événements multiples.

ii) Modèle de Markov (101)

Le modèle de Markov permet de simuler l'évolution d'une cohorte virtuelle de patients au cours d'une pathologie, sur une période déterminée. Il est utilisé lorsque

la survenue des événements est incertaine, que le risque de survenue est continu dans le temps et que les événements peuvent se produire plus d'une fois. Le modèle de Markov se caractérise par 3 éléments :

- Le **cycle,** qui correspond à des intervalles de temps égaux. La longueur d'un cycle est choisie pour être cliniquement pertinente. La durée totale est nommée horizon.

- Les **états** de santé possibles dans lesquels peut se trouver le patient. Il existe toujours un nombre fini d'état de santé, qui peuvent revenir de façon récurrente au cours de la modélisation. Le patient peut transiter d'un état à un autre (ou rester dans le même état) à chaque cycle, mais toutes les transitions ne sont pas permises. Plusieurs états particuliers sont possibles : les *états temporaires,* requis quand un événement n'a qu'un effet de courte durée. Cet état n'a pas de transition pour lui-même, le patient ne peut donc passer qu'un cycle dans cet état. Ils servent à ajuster la qualité de vie ou les coûts pour un seul cycle ou à assigner temporairement une probabilité de transition différente. Les *états tunnels* sont un arrangement spécial d'états temporaires ne peuvent être visités que selon une seule séquence. Les *états absorbants* sont les états que le patient ne peut pas quitter, tel par exemple le décès. Ils sont équivalents à une sortie du modèle. Après un nombre suffisant de cycles, toute la cohorte est absorbée par cet état.

- Les **probabilités de transition** entre ces états, obtenues à partir de la littérature, sont constantes ou dépendantes du temps. Elles sont le plus fréquemment variables au cours du temps. Cependant, les probabilités de transition dépendent uniquement de l'état de santé du patient à un instant T, et non des états de santé précédents, il s'agit de la « propriété de Markov ». Les modèles de Markov sont des processus sans mémoire.

Pour évaluer l'effet d'une action (traitement, mesure de prévention…), à l'aide d'un modèle de Markov, une utilité (qui peut être une qualité de vie, notamment et qui traduit une préférence) est attribuée à chaque état de santé. La contribution de cette utilité dans le résultat final dépend du temps passé dans l'état. Par exemple, pour évaluer l'effet d'un traitement sur la qualité de vie des patients, un cycle passé dans l'état « sain » a une utilité de 1, un cycle dans l'état « handicapé » une utilité de 0,7 et un cycle passé dans l'état « mort » de 0. Si les patients ont passé en moyenne 2,5 cycles dans l'état « sain » et 1,25 dans l'état « handicapé », l'utilité assignée serait

3,9 QALY/cycle. Il faut ensuite comparer ce résultat avec celui du traitement de référence.

Les principales limites du modèle de Markov sont l'absence de mémoire liée à la propriété de Markov, et l'absence de place pour la variabilité inter-individuelle.

iii) Modèle de simulation à événements discrets (102)

Le modèle de simulation à événements discrets, développé initialement dans les années 60 dans l'ingénierie industrielle, est maintenant de plus en plus utilisé dans le domaine médical. Il permet la simulation de trajectoires individuelles de patients. Il est basé sur les **entités** (patients), auxquelles sont affectées des attributs, tels le sexe, l'âge, les antécédents, l'histoire de la maladie… Les entités subissent des **événements**, qui peuvent survenir à tout moment, sans restriction d'intervalle. Ce modèle est donc dirigé par les événements et progresse en fonction de la survenue des événements. Les événements peuvent se répéter et peuvent modifier les attributs des patients mais pas nécessairement. La survenue des événements va dépendre des caractéristiques initiales de l'individu, de leur évolution au cours du temps, ainsi que des interventions au cours du temps et des événements précédents (c'est donc un processus à mémoire). Plusieurs événements peuvent survenir au même moment. Il est possible de modéliser les interactions entre les entités et avec les ressources (environnement, ce qui est utile notamment pour simuler la compétition de ressources limitées, par exemple la transplantation d'un organe).

Les avantages du modèle de simulation à événements discrets sont : la capacité à modéliser de multiples risques ou des risques compétitifs, la prise en compte de l'histoire individuelle des patients, la possibilité de modéliser les interactions entre les individus et avec l'environnement. La principale limite est la complexité du développement d'un tel modèle, nécessitant plus de données et de temps.

iv) Modèle de simulation individuelle (ou micro-simulation) (103)

Ce modèle est un modèle intermédiaire entre le modèle de Markov et le modèle de simulation à événements discrets. C'est un modèle à transition d'état, mais qui permet la simulation d'individus. Les destins individuels progressent de manière stochastique (selon des variables aléatoires caractérisées par une distribution de probabilité) à travers les états de santé et dépendent de l'environnement social,

médical, économique et de l'histoire passée. Cependant, il n'y a pas d'interaction avec l'environnement.

Comme pour le modèle de simulation à événements discrets, ce modèle nécessite une base de données individuelles avec une source exhaustive concernant les caractéristiques des individus simulés, et est long à développer.

v) Modèle à système dynamique (104)

Ce type de modèle permet de réaliser des boucles de rétroaction interne et de modéliser la non linéarité du système, en temps continu (modélisé sous forme d'équations différentielles). Il est basé sur des **stocks**, qui sont une aggrégation de quelque chose (par exemple de patients) et des **flux** (taux de changement), qui déterminent la vitesse de changement du système. Il peut modéliser des interactions.

Ce type de modèle est rapide à générer.

vi) Choix du modèle

Afin de choisir le modèle le plus adéquat pour répondre à une question donnée, il est possible de s'aider de questionnaires, tel celui développé par Brennan et al, comprenant 15 questions (100) (cf annexe 1), et qui est le choix préférentiel de la HAS (99).

Une autre équipe a proposé, une aide à la décision (105) (**Figure 2**), en se basant sur 4 caractéristiques importantes du modèle :

- 1) L'interaction entre les individus est-elle importante ?
- Si oui à la question 1) : quel est l'unité statistique nécessaire ? Un groupe d'individus présentant les mêmes caractéristiques ou des individus ayant une variabilité inter-individuelle ?
- 2) Si non à la question 1) : Le processus de décision peut-il être facilement représenté par un arbre de probabilité ?
- Si non à la question 2) : un modèle de Markov peut-il être construit avec un nombre limité d'état ?

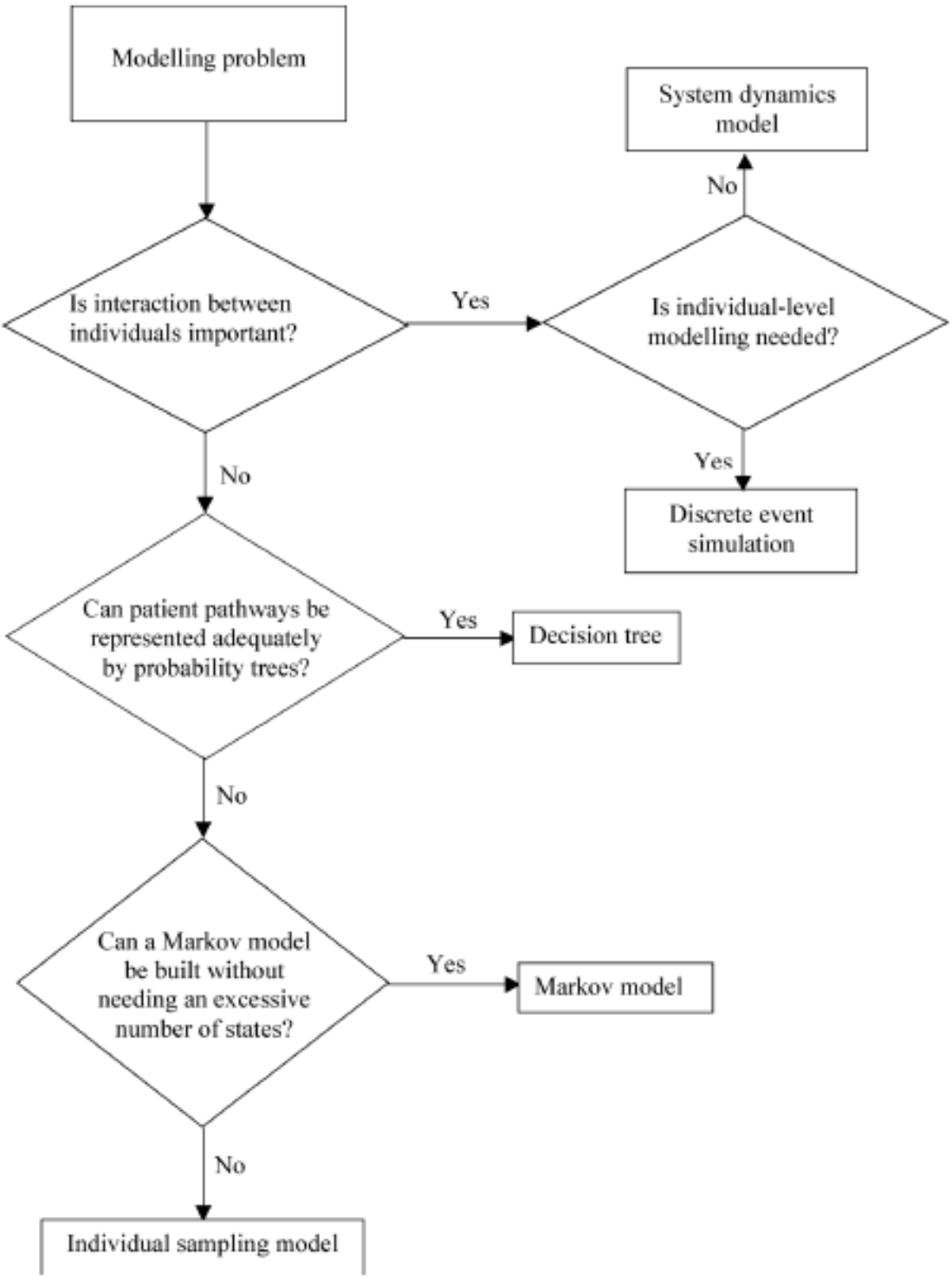

Figure 2. Arbre décisionnel pour sélectionner le modèle le plus approprié (105)

c) Conception d'un modèle médico-économique

L'élaboration de modèles médico-économiques a fait l'objet de recommandations, notamment par l'International Society for Pharmacoeconomis and Outcomes Research (ISPOR) (106).

En pratique, l'équipe de modélisation doit comprendre le modélisateur et des spécialistes du sujet étudié. Comme pour toute étude, le problème posé et l'objectif recherché doivent être définis clairement à priori. La structure du modèle doit être guidée par la question posée et non pas par la disponibilité des données. La simplicité du modèle est à favoriser, pour la transparence, la facilité de validation et de description. Chaque paramètre intégré dans le modèle doit être documenté.

Pour s'assurer de la capacité du modèle à produire des résultats cohérents et adaptés à la réalité, la validité interne et externe est testée (107). La validation interne explore la cohérence intrinsèque du modèle. La multiplication de tests faisant prendre des valeurs extrêmes aux différents paramètres permet de repérer d'éventuels défauts de conception du modèle. Les résultats contraires à l'intuition sont recherchés et étudiés. La validation externe vérifie que le modèle produit des résultats compatibles avec ce qui est connu sur la maladie et les effets des interventions évaluées. Il s'agit de la calibration (concordance des résultats intermédiaires avec les données empiriques disponibles), de la face-validity (concordance des résultats avec l'intuition) et la cross-validity (concordance des résultats avec d'autres modèles sur les mêmes interventions). Cependant, la meilleure validation reste la confrontation des résultats du modèle à ceux observés en condition réelle.

La robustesse des conclusions du modèle doit être appréciée (108) en identifiant et caractérisant les sources d'incertitude : incertitude sur les paramètres (informations nécessaires à la construction du modèle indisponibles ou divergentes), sur la structure du modèle (choix du type de modèle, durée des cycles…) et sur les choix méthodologiques. Pour caractériser l'incertitude sur les paramètres ou les choix méthodologiques, des analyses de sensibilité sont réalisées. Pour l'incertitude structurelle, il est nécessaire de développer des modèles alternatifs et de comparer les conclusions des différents modèles.

d) Evaluation médico-économique.

i) Généralités

L'évaluation médico-économique consiste à confronter les coûts d'un traitement à ses conséquences médicales (décès évités, amélioration de la qualité de vie…). Elle est utilisée comme outil d'aide à la décision politique en matière de santé, car elle permet de comparer et de hiérarchiser différentes stratégies diagnostiques, thérapeutiques ou préventives sur la base de leurs coûts et de leurs résultats de santé.

Des recommandations méthodologiques pour la réalisation d'études médico-économiques ont été publiées par la HAS en 2011 (99).

Les principaux points méthodologiques à définir sont :

- Le type d'analyse: analyse coût-efficacité (basée sur la durée de vie idéalement), coût-utilité (à privilégier si la qualité de vie est importante, systématiquement accompagné d'une analyse coût-efficacité), coût-bénéfice ou minimalisation des coûts
- Le type de coûts (directs, indirects, intangibles) et le point de vue à adopter. Par exemple, si les coûts sont évalués du point de vue du patient, seront considérés uniquement les coûts des prestations qui ne lui sont pas remboursés; du point de vue de l'hôpital : les coûts hospitaliers. La société prend en compte les ressources utilisées et les pertes de productivité.
- la population cible, qui est l'ensemble des individus dont la santé est affectée par les interventions étudiées de manière directe ou de manière induite.
- les interventions à comparer,
- l'horizon temporel, suffisamment long pour intégrer l'ensemble des différentiels de coûts.
- la méthode d'actualisation (qui permet de rendre les coûts comparables au cours du temps).

Les résultats sont le plus souvent présentés sous forme de ratios coûts-résultats incrémentiel (ICER en anglais). ICER = différentiel des coûts/ différentiel des conséquences. Ces résultats peuvent être visualisés sur un diagramme appelé plan coût-efficacité (**Figure 3**).

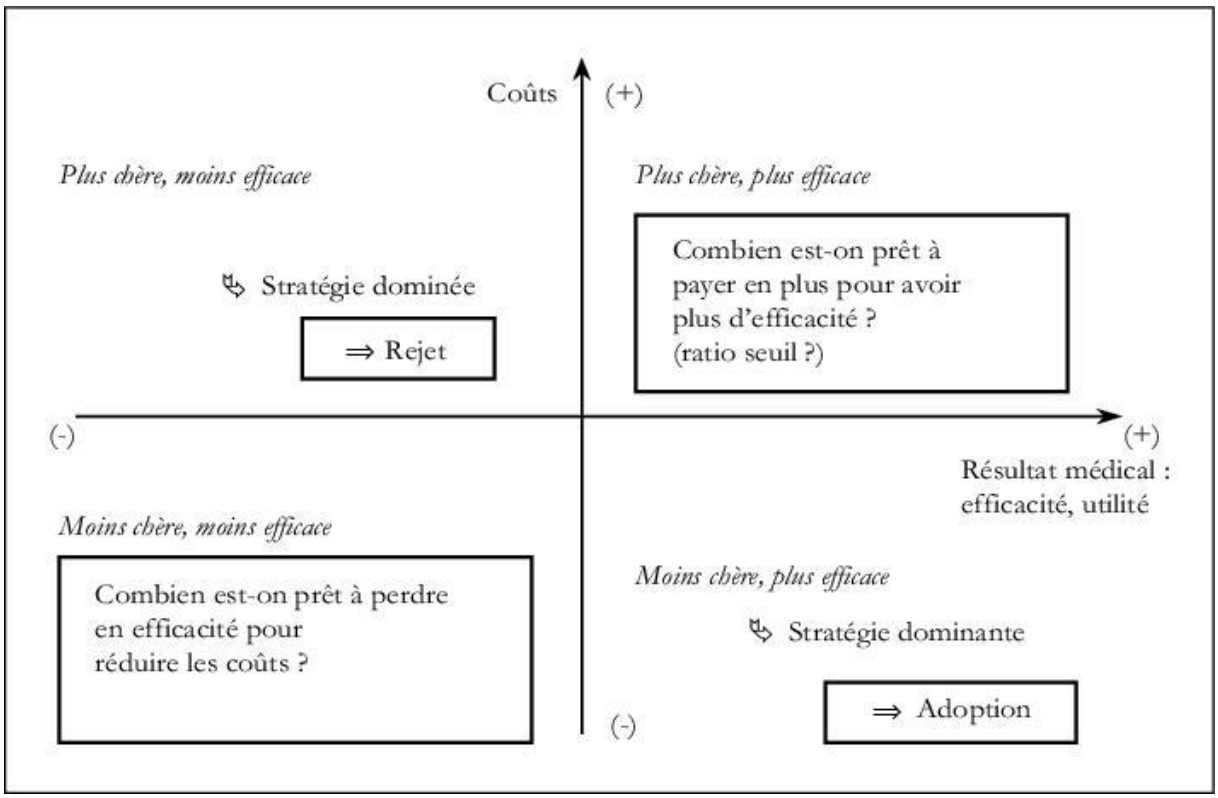

Figure 3. Diagramme coût-efficacité (109)

ii) Analyse coût-efficacité

L'analyse coût-efficacité évalue le coût nécessaire pour produire une unité de bénéfice (par exemple, un nombre de vies sauvées). Cette analyse permet de hiérarchiser les programmes les plus efficaces, mais ne permet d'évaluer qu'un seul effet à la fois (par exemple, si un traitement entraine un taux de guérison supérieur mais produit plus d'effets secondaires, cela ne sera pas pris en compte dans l'analyse), et de comparer des interventions ayant les mêmes caractéristiques.

L'analyse coût-efficacité en moyenne consiste à calculer le coût d'une unité d'efficacité par stratégie étudiée, en effectuant le rapport entre le cout de la stratégie (selon le point de vue adopté) et son efficacité. L'analyse coût-efficacité marginale entre deux stratégies de soins calcule le coût d'une unité supplémentaire d'efficacité à un niveau d'efficacité donnée, obtenue en passant de la stratégie 1 à la stratégie 2, en effectuant le rapport entre la différence de cout et la différence d'efficacité de ces deux stratégies. Elle permet répondre à la question de ce qu'on accepte de payer pour une unité supplémentaire d'efficacité.

iii) Analyse coût-utilité

L'analyse coût-utilité permet de relier les coûts d'un programme médical ou d'une action à ses conséquences en termes d'efficacité et de qualité de vie. Elle peut comparer des interventions avec des effets de nature différente et permet de tenir compte de la durée et de la qualité de vie. L'unité d'utilité la plus utilisée est le QALY. Le résultat est le produit d'effets multiples. C'est l'analyse privilégiée quand la qualité de vie est un paramètre important.

iv) Analyse coût-bénéfice

L'analyse coût-bénéfice évalue la rentabilité d'une intervention en comparant les coûts et les effets (bénéfice ou conséquence) en terme monétaire. Les effets sont convertis en valeur monétaire afin de permettre une comparaison directe avec les coûts de l'intervention. Les effets mesurés en unités physique (tel la mort, la douleur, …) sont monétisés soit en faisant appel aux théories du capital humain soit aux méthodes de disposition à payer (savoir combien on est prêts à payer pour éviter la maladie ou un aspect de la maladie). L'analyse coût-bénéfice absolu estime le bénéfice net de la stratégie par différence entre les coûts et les bénéfices. L'analyse coût-bénéfice relatif estime le rendement net (ou encore le retour sur investissement) en effectuant le rapport entre les coûts et les bénéfices. Cette analyse pose un problème éthique en donnant une valeur monétaire à la vie.

v) Analyse de minimisation des coûts

L'analyse de minimisation des coûts permet de répondre à la question : à efficacité équivalente, quelle stratégie est la moins chère ? Elle est donc basée sur l'hypothèse que les stratégies comparées ne diffèrent que par les coûts qu'elles mettent en œuvre, les conséquences cliniques (efficacité et tolérance) étant identiques.

Objectifs de l’étude

L’objectif principal de ce travail consistait à créer un nouveau modèle d’aide à la décision médico-économique dans le domaine de la prévention de la gonarthrose.

L’objectif secondaire était de tester ce modèle dans une population virtuelle avec comme mesure de prévention la perte de poids, en évaluant le nombre de gonarthrose évitées et les couts épargnés.

1) Construction d'une cohorte virtuelle

Une recherche systémique a été réalisée dans PubMed Medline, concernant la prévention de la gonarthrose et les coûts. Parmi les différentes cohortes incidentes de gonarthrose, la cohorte néerlandaise CHECK (Cohort Hip and Cohort Knee), où les patients ont une douleur du genou sans gonarthrose à l'inclusion, a été choisie pour construire une population virtuelle de 10 000 patients à risque de gonarthrose. Les données utilisées ont été extraites de l'article décrivant les trajectoires douloureuses des gonarthroses récentes symptomatiques (110). Des groupes de patients fictifs étaient assigné aléatoirement à un état de santé initial selon une distribution normale, à partir des données concernant l'âge, le sexe, l'IMC et le nombre de patients dans chaque trajectoire douloureuse (c'est-à-dire un sous-groupe homogène de patient avec le même niveau de douleur au cours du temps) de la population CHECK.

2) Création du modèle mathématique

Le modèle mathématique a été construit pour évaluer l'effet d'une intervention préventive sur l'incidence de la gonarthrose et ses coûts dans une population à risque. Le groupe de travail responsable de la modélisation était composé d'un économiste statisticien, d'un méthodologiste et de 4 rhumatologues. Le modèle choisi a été un modèle de Markov à 3 états (gonarthrose ou non, perdu de vue) (**Figure 4**). En effet, l'interaction entre les individus n'est pas nécessaire, de même que la modélisation de trajectoires individuelles. La durée du cycle était de 1 an (une réévaluation plus rapide du diagnostic de gonarthrose ne semble pas justifiée) et l'horizon du modèle était de 5 cycles (pour reproduire la durée de suivi de l'étude sur laquelle est basée la cohorte virtuelle (110)). Le modèle a été développé dans Microsoft Excel (**Figure 5**). La probabilité de transition de la gonarthrose était basée sur l'incidence annuelle de la gonarthrose (calculée à partir de la cohorte CHECK (110)), considérée comme constante sur la période étudiée. La probabilité d'être perdu de vue était calculée à partir de la même étude (110), et était estimée similaire

chez les patients arthrosiques ou non. Les autres paramètres étaient extraits de la littérature et sont colligés dans la **Table 1**.

Les patients ayant des données manquantes à la fin de la période de 5 ans, mais ayant un diagnostic de gonarthrose lors d'un cycle précédent était considérés comme arthrosiques. La comparabilité entre la population virtuelle et la cohorte CHECK a été vérifiée. La validité interne du modèle ainsi que la face-validity ont été vérifiée.

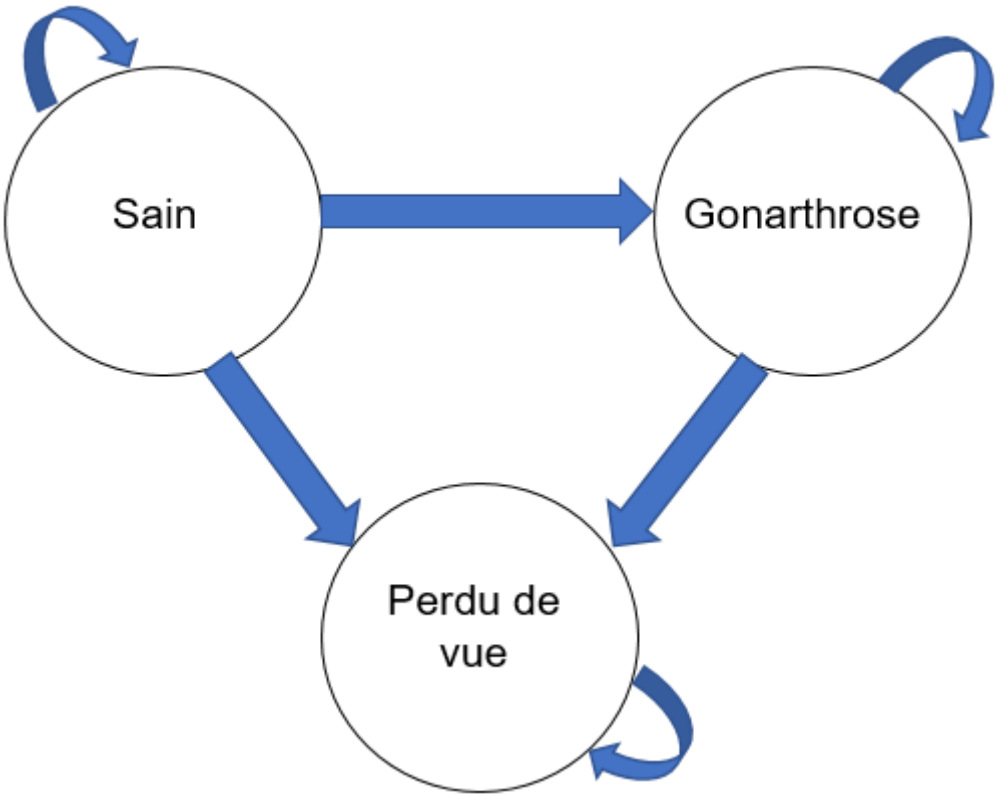

Figure 4. Schéma du modèle

3) Intervention

L'intervention choisie a été la perte de poids, quelle que soit la stratégie de perte de poids. Des données publiées précédemment ont été utilisées pour estimer l'impact de la perte de poids sur l'incidence de la gonarthrose : avec une perte de poids de 5% ou 5kg chez des patientes obèses ou en surpoids, l'OR de la gonarthrose était de 0,5 (0,3 – 0,9) comparé aux patientes ne perdant pas de poids (111). Nous avons fait l'hypothèse que le même résultat pourrait être obtenu chez des patients de sexe masculin. Dans notre modèle, les patients obèses ou en surpoids perdaient 2,5

points d'IMC, car cela représentait de 5 à 9% de leur poids initial, selon l'IMC initial. Le taux d'adhésion au programme de perte de poids est 75% environ dans la littérature, mais cela correspond à l'adhésion dans une étude (112). Nous pensons que dans la vie réelle, ce taux serait plus bas et nous avons donc utilisé un taux d'adhésion de 40% (**Table 1**).

4) Evaluation des critères de jugement

Le critère de jugement principal était le nombre de gonarthroses évitées par l'action de santé pendant la période de 5 ans. Les critères de jugement secondaires étaient les coûts économisés pendant la même période. L'estimation des coûts était basée sur des données extraites de la littérature (**Table 1**). La prévalence de la gonarthrose et les coûts étaient estimés deux fois dans la même population : la première fois sans l'intervention de prévention (soit la prévalence observée dans la cohorte CHECK) et la deuxième fois avec l'intervention de prévention, grâce au modèle mathématique (l'action de prévention modifiait la prévalence de la gonarthrose dans la population étudiée et donc, de manière consécutive modifiait les coûts liés à la gonarthrose). Les 2 incidences et coûts étaient ensuite comparés.

Les coûts directs et indirects ont été considérés. Les coûts directs (de la perspective du système de santé payeur) étaient ceux liés à l'obésité et au surpoids, aux médicaments et aux consultations pour la gonarthrose, les coûts liés à l'arthroplastie du genou et les indemnités pour arrêt de travail (**Table 1**). Les coûts indirects étaient ceux liés à l'absentéisme et étaient estimés par la méthode du capital humain, qui consiste en la perte de productivité par individu par jour de travail perdu pour invalidité. La productivité était calculée comme le produit intérieur brut par personne active par jour ouvré (**Table 1**). Une analyse coût-efficacité a été réalisée, avec le calcul du coût de la mesure de perte de poids correspondant à un ICER à 0.

Les coûts directs évités, dans cette cohorte, ont été estimés dans 2 pays Européens (la France et les Pays-Bas) puis comparés. Dans l'étude néerlandaise (113), les coûts des médicaments étaient de 96€/an et les coûts de consultation de 132€/an, par patient. Les autres coûts directs n'étaient pas évalués. La méthode d'évaluation des coûts indirects dans l'étude néerlandaise n'était pas la même que dans notre travail, nous n'avons donc pas pu les comparer. Les coûts calculés ont été convertis

en dollar de parité de pouvoir d'achat ($PPP) pour limiter les différences de standard de vie entre les pays.

5) Analyses de sensibilité

La stabilité des résultats aux variations des paramètres internes incertains a été évaluée par des analyses de sensibilité. L'objectif était de vérifier la robustesse du modèle et de ses conclusions. Les analyses de sensibilité suivantes ont été réalisées :

- Le taux d'adhésion a été modifié de 40% à 10% et 80%, ce qui impacte l'incidence de la gonarthrose et les coûts.
- L'intervalle de temps entre le diagnostic de la gonarthrose et l'arthroplastie de genou a aussi été modifié de 10 à 20 ans.
- L'odd-ratio de la gonarthrose en cas de perte de 5% du poids ou 5kg a été modifié pour prendre les valeurs de l'intervalle de confiance (0,3 à 0,9)

Nombre de périodes	5
Population	9 300
Population cible	6 666
nombre d'arthroses observées dans la population cible	788
Taux de réussite de l'action de santé	0,5
Odd Ratio Arthrose avec cure /Arthrose sans cure	0,5
BMI moyen dans la population	28,2
Ecart type BMI	2,7
Amplitude de l'action de santé sur le BMI (en point de BMI)	5
durée séparant le premier diagnostic de la pause d'une prothèse	15
Taux d'actualisation	0,05
pourcentage de pose de prothèse	0,5
pourcentage de patients en rééducation	0,61
Coût moyen de la pose d'une prothèse	7 700
Coût moyen de la rééducation	6 465
Coût moyen annuel attribué au surpoids	1 653
Nombre de personnes en surpoids ramenées à un BMI < 25	2 927
Nombre d'arthroses observées dans population en échec	394
Nombre d'arthroses observées dans population en réussite	209

Nombre d'arthoses année évitées sur la période considérée	568
Nombre total d'arthroses évitées sur l'ensemble des périodes	185

	Soins arthrose				Obésité		Prothèses	
	Consultation	Médicament	Total	Par patient cible	Total	Par patient cible	Total	Par patient cible
Dépense évitée	85 597,60	348 240,80	433 838,40	65,08	4 838 331,00	725,82	1 034 044,94	155,12
Coût SS évités	59 924,00	198 175,20	258 099,20	38,72	3 386 831,70	508,08	827 235,95	124,1
Reste à charge évité	25 560,00	149 952,00	175 512,00	26,33	1 451 499,30	217,75	206 808,99	31,02

Résultats globaux sur la période considérée		
	Coût total évité	Par patient cible
Dépense évitée	6 306 214,34	946,03
Coût SS évités	4 472 166,85	670,89
Reste à charge évité	1 833 820,29	275,10

Soins arthrose, moyennes des coûts			
	consultation	Médicament	Total
Dépense	150,7	613,1	763,8
Coût SS	105,5	348,9	454,4
Reste à charge	45	264	309

Figure 5. Exemple d'une page Excel de modélisation

Table 1. Paramètres du modèle

Paramètres	Valeurs	Référence
OR gonarthrose avec une perte de poids de 5kg ou 5% du poids initial	0,5 (0,3 – 0,9)	111
Taux d'adhésion à l'action de santé (perte de poids)	0,4	Avis d'expert
Intervalle de temps entre le diagnostic de gonarthrose et la pose de la prothèse de genou	15 ans	Avis d'expert
Pourcentage de patients ayant une prothèse de genou pour gonarthrose	17%	114
Coûts moyens de la prothèse de genou, par patient	7700€	38
Pourcentage de patients allant en centre de rééducation après une prothèse de genou	61%	38
Coûts moyens de la rééducation en centre après prothèse de genou, par patient	6465€	38
Coûts moyens annuels en consultation pour la gonarthrose, par patient	151€/an avec 105€/an pour la Sécurité Sociale	38
Coûts moyens annuels pour les médicaments de la gonarthrose, par patient	613€/an avec 349€/an pour la Sécurité Sociale	38
Coûts moyens annuels liés à l'obésité et au surpoids, par patient	614€/an	115
Taux d'actualisation	0,05	Avis d'expert
Nombre annuel de jours d'arrêt de travail payés par la Sécurité Sociale	202 000 000	116
Pourcentage de jours d'arrêts de travail payés par la Sécurité Sociale pour arthrose des membres inférieurs	2,253%	37
Pourcentage de gonarthrose parmi l'arthrose des membres inférieurs	50%	Avis d'expert
Coût annuel des indemnités pour arrêt de travail payés par la Sécurité Sociale	6 300 000 000€	116
Nombre de jours d'arrêt de travail pour arthrose, par patient	9,6/year	117
Valeur du produit intérieur brut français en 2009	1 907 100 000 000€	118
Population active en 2009	28 300 000	119
Nombre de jours ouvrés en 2009	252	

OR : odds-ratio

1) Scénario initial

Selon le modèle construit, à la fin de la période de 5 ans, la population virtuelle contenait 9300 patients, car pour 700 patients des 10 000 initiaux, le statut arthrosique ou non ne pouvait pas être estimé (comme les patients perdus de vue de la cohorte CHECK). Au début de l'étude, dans la population virtuelle des 9300 patients, 81,4% des patients étaient des femmes, l'âge moyen était de 56 ± 3 ans, l'IMC moyen de 28,2 ± 2,7 kg/m² (**Table 2**), et 6666 patients étaient en surpoids ou obèses. La distribution initiale de la cohorte virtuelle était similaire à celle de la cohorte CHECK. Le modèle estimait que 788 des 6666 patients obèses ou en surpoids allait développer une gonarthrose.

2) Résultats cliniques

Si cette cohorte bénéficiait d'une prise en charge du surpoids ou de l'obésité permettant une perte de 2,5 points d'IMC, avec un taux d'adhésion de 40%, 1586 patients atteindraient un IMC < 25 kg/m² à la fin de la période de 5 ans, et 148 gonarthroses seraient évitées (23.13%) dans la population cible.

3) Résultats économiques

Cette action de santé, dans cette cohorte, aurait permis d'épargner 240,11€ par patient cible en coûts directs en 5 ans (dont 150,33€ par patient cible pour la Sécurité Sociale) : 52,36€ en consultation pour la gonarthrose et les médicaments, 21,14€ en prothèse de genou, 146,09€ pour les complications du surpoids et de l'obésité, et 20,53€ en indemnité pour arrêt de travail. 176€ par patient cible auraient été économisés en coûts indirects pour la gonarthrose. Les coûts totaux épargnés auraient été de 1 600 605€ et 1 173 205€ en 5 ans pour les coûts directs et indirects respectivement. Cette perte de poids aurait permis d'éviter 23% des dépenses de coûts directs pour la gonarthrose (13% pour les consultations et médicaments, 5% pour la prothèse de genou et 5% en indemnité pour arrêt de travail), 42% en coûts indirects et 35% en coûts pour les comorbidités associés à la gonarthrose.

Pour obtenir un ICER à 0, le coût de la mesure de perte de poids, par patient et par an, doit être de 83,25€.

4) Comparaison des coûts directs épargnés en France et aux Pays-Bas

Si cette cohorte bénéficiait d'une prise en charge du surpoids et de l'obésité permettant une perte de 2,5 points d'IMC, avec un taux d'adhésion de 40%, 45,04$PPP et 13,16$PPP par patient cible en 5 ans, auraient été épargnés en médicaments et consultations pour gonarthrose en France et aux Pays-Bas respectivement.

5) Analyses de sensibilité

Les résultats des analyses de sensibilité sont détaillés dans la **Table 3**. Les gonarthroses évitées varient entre 28 et 295, les coûts directs entre 398 547€ et 3 189 347€ et les coûts indirects entre 223 345€ et 2 323 305€. Par exemple, quand le taux d'adhésion à l'action de santé varie de 10% à 80%, les gonarthroses évitées variant de 37 à 295. Le taux d'adhésion et l'OR de la gonarthrose après perte de poids ont un impact important sur le nombre de gonarthrose évitées et sur les coûts. Cependant, l'intervalle de temps entre le diagnostic de gonarthrose et la prothèse de genou a un très faible impact sur les coûts.

Table 2. Distribution de la population du modèle

	Cohorte CHECK	**Cohorte virtuelle**
Nombre de patients (%)	705	9300
IMC moyen ± ET (kg/m²)	26,5 ± 4,3	26,7 ± 3,4
Age moyen ± ET (ans)	56 ± 5,1	56 ± 3
Femmes (%)	81%	81,4%
Perdus de vue	100	
Incidence de la gonarthrose	0,1182	

IMC : index de masse corporelle. ET : écart-type

Table 3. Analyses de sensibilité

	Résultat principal	**OR gonarthrose avec une perte de poids de 5% ou 5kg**		**Taux d'adhésion à l'intervention de perte de poids**		**Intervalle de temps entre le diagnostic de gonarthrose et la prothèse de genou**	
		0,3	0,9	10%	80%	10 ans	20 ans
Gonarthroses évitées	148	212	28	37	295	148	148
Coûts directs totaux épargnés (€)	1 600 605	1 865 434	1 092 719	398 547	3 189 347	1 639 294	1 569 857
Coûts indirects totaux épargnés (€)	1 173 205	1 666 105	223 345	290 092	2 323 305	1 173 205	1 173 205

OR : odds-ratio

Discussion

1) Résultat principal

Nous avons développé un modèle de Markov d'aide à la décision, qui évalue l'impact de mesures de prévention sur la prévalence et les coûts de la gonarthrose. Pour tester ce modèle, nous avons évalué l'effet de la perte de poids comme mesure de prévention. Nous avons choisi cette mesure de prévention car l'obésité est l'un des principaux facteurs de risque modifiables de la gonarthrose et qu'il est déja connu que la perte de poids diminue la prévalence de la gonarthrose. Nous avons estimé que 23% des gonarthroses pourraient être évitées en perdant 2,5 points d'IMC dans une population obèse ou en surpoids, sur une période de 5 ans. Cette perte de poids permettrait d'épargner 240,11€ et 176€ par patient cible en coûts direct et indirect respectivement, en 5 ans. Cela représente 1 600 605€ et 1 173 205€ en coûts directs et indirects respectivement en 5 ans.

2) Modélisation économique dans la gonarthrose

D'autres modèles de gonarthrose existent déjà et sont utilisés à des fins d'évaluation économique. La plupart des modèles sont des modèles de Markov et évaluent l'impact économique de la pose de prothèse à différents âges et de différents types de prothèses (120, 121). Le principal modèle de gonarthrose est l'Osteoarthritis Policy Model (OAPol Model) (22), qui a été créé en 2006 par une équipe américaine. C'est un modèle de micro-simulation. Il suit les patients de l'entrée dans le modèle jusqu'au décès du patient fictif et permet l'inclusion des données personnelles (dont cinq comorbidités liées à la gonarthrose). Contrairement à notre modèle, la population virtuelle du modèle OAPol est générée le plus souvent à partir de données américaines. Ce modèle a été utilisé dans de multiples études médico-économiques, notamment pour analyser le rapport cout-efficacité du tramadol et de l'oxycodone (122), des AINS et des opioïdes chez des patients avec comorbidités (123) ou encore pour estimer les coûts de la gonarthrose sur toute une vie aux Etats-Unis à 140 300$ par patient, avec 129 600$ en coûts direct (124). Un autre modèle d'arthrose a été créé par le NICE, essentiellement pour étudier les coûts des AINS

dans l'arthrose. Il s'agit d'un modèle de Markov ayant des cycles de 3 mois, qui suit les groupes de patients sur toute une vie (125).

3) La perte de poids comme mesure de prévention

L'obésité et la gonarthrose sont des problèmes de santé publique et nous avons montré que l'économie induite par une politique de prévention favorisant la perte de poids, pourrait être conséquente. Cependant, les méthodes permettant la perte de poids et le maintien de cette perte sont multiples et d'efficacité inégales. Quelques pays ont taxé les boissons sucrées, dont la consommation peut favoriser la prise de poids. Cette action de santé a induit une baisse du taux d'obésité (126). Mais les interventions pour favoriser la perte de poids sont moins efficaces à un niveau populationnel qu'à un niveau individuel. Une revue Cochrane a montré que l'approche chirurgicale serait la méthode la plus efficace pour perdre du poids (127). La restriction calorique est aussi efficace pour la perte de poids, mais la modification qualitative (manipulation de macronutriments) n'influence pas la quantité de perte de poids (128). La pratique sportive est moins efficace que le régime pour perdre du poids mais est essentielle pour le maintien de l'amaigrissement (129). La thérapie cognitive et comportementale peut aussi aider (130) et les médicaments (tels les inhibiteurs de lipase pancréatique) ont un petit effet (128). Trouver le meilleur programme pour chaque patient est indispensable pour favoriser l'adhésion, qui est l'un des paramètres les plus influents de la perte de poids, et donc de l'incidence de la gonarthrose. Cependant, jusqu'à 50% des patients ont repris le poids perdu 12 mois après l'initiation de la stratégie (131). D'autres facteurs comme les comorbidités, l'activité physique et le statut psychosocial, sont associés avec le maintien de la perte de poids (128). Ces facteurs doivent être pris en compte afin de limiter la reprise de poids.

Dans l'arthrose, l'impact économique de mesure de prévention a été évalué uniquement par l'OAPol Model. Une analyse coût-utilité des « disease modifying OA drugs » (DMOADs) a été réalisée dans 4 cohortes à risque variable d'arthrose : pas de facteur de risque, patients obèses, antécédent de traumatisme articulaire, et obésité associée à un antécédent de traumatisme articulaire (132). Ces traitements n'ont été considérés comme coût-utile que chez les patients à plus haut risque (obésité + traumatisme articulaire) avec un ICER de 118 000$/QALY. L'impact

économique de la perte de poids n'a jamais été étudié dans l'arthrose. Dans notre étude, nous n'avons pas pu déterminer l'ICER car les coûts liés au programme de perte de poids n'ont pas été entrés dans le modèle. Pour faire cela, nous aurions dû choisir une stratégie de perte de poids, car les prix varient selon la stratégie choisie. Les coûts liés à une intervention sur le mode de vie sont moins coûteux de 377 à 682$ (soit de 321 à 581€) par an et par personne. Pour le régime basé sur les médicaments, les coûts varient entre 1366$ et 1743$ (soit entre 1164 et 1486€) par an et par personne (133). La moyenne des coûts pour la chirurgie bariatrique est de 26 315$ (22 433€), sans prendre en compte les coûts secondaires au suivi, aux complications et à la ré-opération potentielle (134). La chirurgie bariatrique est la stratégie la plus coûteuse, mais la plus probable d'atteindre l'objectif de perte de poids. Il est important de noter, que dans la présente étude, les principaux coûts épargnés sont ceux liés à l'obésité et à ses complications.

4) Choix en économie de la santé

Nous avons calculé le coût maximal de l'intervention de santé pour obtenir un ICER nul, c'est-à-dire pour ne pas perdre d'argent (coût économisé = coût dépensé) par rapport au nombre d'arthroses évités. Ce coût maximal est d'environ 83€ par patient et par an, et est donc bien inférieur aux coûts des programmes de perte de poids, hormis les programmes d'intervention sur le mode de vie. La réduction de la prévalence de la gonarthrose secondaire à la perte de poids sera donc coûteuse même si elle permet de réaliser des économies. Cependant, la société est prête à payer un certain prix si le bénéfice (en termes de qualité de vie, de diminution du nombre de gonarthrose…) en vaut la peine. Ce prix est variable en fonction du fardeau de la pathologie étudiée et du pays considéré. Dans une revue systématique de la littérature, la société était prête à payer en moyenne 74 159€ par QALY gagné et en médiane 24 226€ (135). Un prix plus élevé pouvait être payé pour un meilleur QALY si le gain venait de la prolongation de la vie plus que de la qualité de vie (131). Dans certains pays, notamment au Royaume-Uni, le remboursement d'un nouveau traitement est basé sur l'ICER et l'analyse coût-utilité, à partir d'un seuil maximum à ne pas dépasser, qui représente donc le coût maximum acceptable pour le service rendu. Le NICE a ainsi comme seuil d'acceptabilité entre 20 000£ et 50 000£ (environ entre 23 000€ et 68 000€) par QALY gagné (136). Aux Etats-Unis, le seuil est de 200 000$ (environ 167 000€) et aux Pays-bas de 80 000€ par QALY gagné

(137). En France, un tel seuil n'existe pas. Cependant, l'allocation de ressources selon les QALY défavorise les personnes âgées par rapport aux jeunes, les plus malades par rapport aux moins malades, les soins préventifs par rapport aux soins curatifs, les pathologies chroniques par rapport aux pathologies aiguës… (138) et ne semble donc pas un bon critère de jugement.

5) Comparaison internationale des coûts en santé

L'impact économique de l'action de santé a été évalué uniquement en France car les coûts épargnés dans d'autres pays ne pouvaient pas être estimés à partir de la littérature disponible. Pour comparer 2 études économiques, les coûts évalués doivent être identiques (c'est-à-dire, obtenus la même année, à partir des mêmes données et normalisés sur les standards de vie de chaque pays en utilisant le $PPP; et les méthodes de calcul des coûts indirect doivent être les mêmes). Par exemple, dans notre comparaison sur les médicaments et les coûts de consultation liés à la gonarthrose, épargnés par la perte de poids, la grande différence entre la France et les Pays-Bas était principalement due à la différence d'évaluation des coûts des médicaments. Dans l'étude française, tous les médicaments consommés par le patient était inclus, alors que dans l'étude néerlandaise, seulement les médicaments liés à la gonarthrose étaient quantifiés. Dans l'étude néerlandaise, 17% des coûts totaux étaient direct et 83% étaient des coûts indirect (113). Dans la présente étude, les coûts respectifs étaient de 35% et 65% (si les coûts liés aux comorbidités ne sont pas inclus, comme dans l'étude néerlandaise). La différence dans les ratios de coûts peut être expliquée par la quantification du présentéisme qui était responsable de la plupart des coûts indirects (62%), et l'absence des coûts de chirurgie dans les coûts directs dans l'étude néerlandaise. Dans une ancienne cohorte italienne, les coûts direct et indirect représentaient respectivement 27% et 73% des coûts totaux (139). Dans toutes ces études, les coûts indirects étaient prédominants.

6) Forces et faiblesses

Notre modèle est le premier à évaluer l'effet de la perte de poids sur les coûts de la gonarthrose. Les forces de notre étude étaient l'utilisation d'un objectif de perte de poids réaliste (même si dans l'étude de Runhaar (111), seulement 17% des patients ont atteint l'objectif de perte de poids) et l'évaluation des coûts indirect car notre

population avait l'âge de travailler. Nous avons essayé de suivre au mieux les critères de qualité méthodologique recommandés par la HAS (99) (cf annexe 1). La plupart des paramètres ont été extraits de la littérature. Nous avions envisagé d'utiliser un modèle de simulation à événements discrets, en simulant des trajectoires individuelles pour chaque patient. Cependant, cela alourdissait l'analyse pour obtenir les mêmes résultats. La robustesse du modèle a été testée par des analyses de sensibilité. Par exemple, l'un des principaux paramètres d'incertitude était le taux d'adhésion à l'action de santé. L'analyse de sensibilité a montré que cette incertitude avait un impact important sur le nombre de gonarthrose épargnés et donc sur les coûts. Le modèle conçu peut également être utilisé à nouveau pour évaluer l'impact d'autres actions de prévention sur la gonarthrose.

Les principales limites sont l'absence de considération dans notre modèle des coûts liés au programme de perte de poids et l'absence d'analyse cout-utilité, basée sur les QALY alors que la qualité de vie est un paramètre important de la gonarthrose. Dans notre modèle, nous avons considéré que la perte de poids de 2,5 points d'IMC avait le même impact pour chaque patient, quel que soit son IMC initial. Pour représenter au mieux la réalité, il aurait été nécessaire d'individualiser le risque de gonarthrose de chaque patient en fonction de son IMC initial. Pour cela, une approche à trajectoires individuelles aurait été plus adaptée. De plus, la durée de l'étude peut sembler trop courte pour évaluer l'impact de la perte de poids sur les coûts, notamment ceux liés à la pose de prothèses de genou. Les coûts ont donc peut-être été sous-estimés dans notre modèle.

Conclusion

Ce modèle mathématique a été développé afin d'estimer l'impact clinique et économique de mesures de prévention dans la gonarthrose, en respectant au mieux les recommandations de la HAS (99). Il a été testé et validé en évaluant l'effet de la perte de poids chez les obèses et les patients en surpoids dans une population à risque de gonarthrose. Cette mesure induit une diminution de la prévalence de la gonarthrose et de ses coûts dans la population étudiée.

Ce modèle pourra à nouveau être utilisé afin d'analyser l'impact économique d'autres mesures de prévention dans la gonarthrose.

Références

1. Abenhaim L, Le Gales C, Fontaine A, Gentile M, Mazeau V, Sarlon E. Rapport du GTNDO. Analyse des connaissances disponibles sur des problèmes de santé sélectionnés, leurs déterminants, et les stratégies de santé publique. Définition d'objectifs. 2003
2. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, Karsdal MA, Lohmander LS. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. Osteoarthritis Cartilage. 2015;23(8) :1233-41
3. Richette P. Généralités sur l'arthrose : épidémiologie et facteurs de risque. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-003-C-20, 2008
4. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. Ann Rheum Dis. 1957. 1;16(4):494-502
5. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, *et al*. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and therapeutic criteria Committee of the American Rheumatism Association. Arthritis Rheum. 1986;29(8):1039-49
6. Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work. Am J epidemiol. 1988;128(1):179-89
7. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, *et al*. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2014;22(3):363-388
8. Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. Arthritis Rheum. 1995;38(8):1134–41
9. Mathers CD, Vos ET, Stevenson CE, Begg SJ. The burden of disease and injury in Australia. Bull World Health Organ. 2001;79(11):1076-84
10. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M *et al*. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. Ann Rheum Dis. 2014;73:1323-30

11. Pereira D, Peleteiro B, Araùjo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. Osteoarthrits Cartilage. 2011;19(11):1270-85
12. Guillemin F, Rat AC, Mazieres B, Pouchot J, Fautrel B, Euller-Ziegler L, *et al*. Prevalence of symptomatic hip and knee osteoarthritis: a two-phase population-based survey. Osteoarthritis Cartilage. 2011;15(7):824-9
13. Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation—value in comparision with other assessment tests. Scand J Rheumatol Suppl. 1987;65:85-9
14. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. BMJ. 1992.18;305(6846):160-4
15. Mont D. Measuring health and disability. Lancet. 2007;369:1568-63
16. Weinstein MC, Torrance G, McGuire A. QALYs : the basics. Value Health. 2009;12 Suppl 1:S5-9
17. Pettitt DA, Raza S, Naughton B, Roscoe A, Ramakrishnan A, Ali A, *et al*. The limitations of QALY: a literature review. J Stem Cell Res Ther. 2016, 6:4
18. Mehrez A, Gafni A. The Healthy-years Equivalents How to Measure Them Using the Standard Gamble Approach. Medical Decision Making. SAGE Publications. 1991;11(2):140-146
19. Koopmanschap MA, Rutten FFH. A practical guide for calculating indirect costs of disease. Pharmacoeconomics. 1996. 100(5):460-466
20. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388:1545-
21. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388:1603-58
22. Losina E, Walensky RP, Reichmann WM, Holt HL, Gerlovin H, Solomon DH et al. Impact of obesity and knee osteoarthritis on morbidity and mortality in older Americans. Ann Intern Med. 2011 15; 154:217-26

23. Hawker GA, Stewart L, French MR, Cibere J, Jordan JM, March L *et al*. Understanding the pain experience in hip and knee osteoarthritis-an OARSI/OMERACT initiative. Osteoarthritis Cartilage. 2008;16:415-422
24. Hawker GA. Experiencing painful osteoarthritis: what have we learned from listening? Curr Opin Rheumatol. 2009;21:507-512
25. Hawker GA, French MR, Waugh EJ, Gignac MA, Cheung C, Murray BJ. The multidimensionality of sleep quality and its relationship to fatigue in older adults with painful osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2010;18:1365-1371
26. Penninx BW, Beekman AT, Ormel J, Kriegsman DM, Boeke AJ, van Eijk JT, *et al*. Psychological status among elderly people with chronic diseases: does type of disease play a part? J Psychosom Res. 1996;40(5):521-34
27. Fautrel B, Hilliquin P, Rozenberg S, Allaert FA, Coste P, Leclerc A, *et al*. Le fardeau de l'arthrose. Cah Année Gérontol. 2015 ;7:45-51
28. Palazzo C, Ravaud JF, Papelard A, Ravaud P, Poiraudeau S. The burden of musculoskeletal conditions. PLoS ONE. 2014;9; p.e90633
29. Parmelee PA, Harralson TL, McPHerron JA, DeCoster J, Schumacher HR. Pain, disability, and depression in osteoarthritis: effects of race and sex. J Aging Health. 2012;24:168-187
30. Nüesch E, Dieppe P, Reichenbach S, Williams S, Iff S, Jüni P. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. BMJ 2011. 8;342:d1165
31. Hawker GA, Croxford R, Bierman AS, Harvey PJ, Ravi B, Stanaitis I, *et al*. All-cause mortality and serious cardiovascular events in people with hip and knee osteoarthritis: a population based cohort study. PLoS One. 2014 7;9(3):e91286
32. Ravi B, Croxford R, Austin PC, Lipscombe L, Bierman AS, Harvey PJ *et al*. The relation between total joint arthroplasty and risk for serious cardiovascular events in patients with moderate-severe osteoarthritis: propensity score matched landmark analysis. BMJ. 2013 30;347:f6187
33. March LM, Bachmeier CJ. Economics of osteoarthritis: a global perspective. Baillieres Clin Rheum.1997;11:817-834
34. Gupta S, Hawker GA, Laporte A, Croxford R, Coyte PC. The economic burden of disabling hip and knee osteoarthritis from the perspective of individuals living with this condition. Rheumatology (Oxford). 2005;44:1531-1537

35. Kotlarz H, Gunnarsson CL, Fang H, Rizzo JA. Insurer and out-of-pocket costs of osteoarthritis in the US: evidence from national survey data. Arthritis Rheum. 2009;60:2546-2553
36. Loza E, Lopez-Gomez JM, Abasolo L, Maese J, Carmona L *et al*. Economic burden of knee and hip osteoarthritis in Spain. Arthritis Rheum. 2009;61(2):158-65
37. Le Pen C, Reygrobellet C, Gerentes I. Financial cost of osteoarthritis in France: The « COART » France study. Joint Bone Spine. 2005;72(6):565-70
38. Bertin P, Rannou F, Grange L, Dachicourt JN, Burel P, Emery C, *et al*. Annual cost of patients with osteoarthritis of the hip and knee in France. J Musculoskelet Pain. 2014;22:356-64.
39. Wright EA, Katz JN, Cisternas MG, Kessler CL, Wagenseller A, Losina E. Impact of knee osteoarthritis on health care resource utilization in a US population-based national sample. Med Care. 2010;48:785-791
40. Agency for Healthcare Cost and Utilization Project: Nationwide Inpatient Sample (NIS), 1999-2008. 2012
41. Rapport au ministre chargé de la sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et des produits de l'Assurance maladie au titre de 2015 (loi du 13 août 2004. « Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : propositions de l'Assurance Maladie pour 2015 » (Données 2012 – toutes prothèses).
42. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. J Bone Joint Surg Am. 2007;89:780-785
43. Kotlarz H, Gunnarsson CL, Fang H, Rizzo JA. Osteoarthritis and absenteeism costs: evidence from US National Survey Data. J Occup Environ Med. 2010;52:263-268
44. Centers for Disease Control and Prevention Public Health Service US department of Health and Human Services. Osteoarthritis and you: patient information from the CDC. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2010;24:430-431
45. Hubertsson J, Petersson IF, Thorstensson CA, Englund M. Risk of sick leave and disability pension in working-age women and men with knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2013;72:401-405
46. Zhang W, Gignac MA, Beaton D, Tang K, Anis AH. Productivity loss due to presenteeism among patients with arthritis: estimates from 4 instruments; J Rheumatol. 2010;37:1805-1814

47. Agaliotis M, Fransen M, Bridgett L, Nairn L, Votrubec M, Jan S, *et al*. Risk factors associated with reduced work productivity among people with chronic knee pain. Osteoarthritis Cartilage. 2013;21(9):1160-9

48. Bieleman HJ, Reneman MF, Drossaers-Baker KW, Groothoff JW, Oosterveld FGJ. Prognostic factors for sustained work participation in early osteoarthritis: a follow-up study in the cohort Hip and Cohort Knee (CHECK). J Occup Rehabil. 2013;23(1):74-81

49. Conaghan PG, Porcheret M, Kingsbury SR, Gammon A, Soni A, Hurley M, *et al*. Impact and therapy of osteoarthritis: the Arthritis Care OA Nation 2012 Survey. Clin Rheumatol. 2015;34(9):1581-8

50. Sayre EC, Li LC, Kopec JA, Bar S, Cibere J. The effect of disease site (knee, hip, hand, foot, lower, back or neck) on employment reduction due to osteoarthritis. PLoS One. 2010;5(5): e10470

51. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet. 2011 18;377(9783):2115-26

52. Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. Ann Rheum Dis. 2014 73(9):1659-64

53. Loeser RF. Aging processes and the development of osteoarthritis. Curr. Opin. Rheumatol. 2013;25:108–113

54. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2005;13:769-781.

55. Jordan JM, Helmick CG, Renner JB, Luta G, Dragomir AD, Woodard J *et al*. Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians: The Johnston County Osteoarthritis Project. J Rheumatol 2007;34:172-180

56. Nevitt MC, Felson DT, Williams EN, Grady D. The effect of estrogen plus progestin on knee symptoms and related disability in postmenopausal women: The Heart and Estrogen./Progestin Replacement Study, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2001;44(4):811-8

57. Puenpatom RA, Victor TW. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data. Postgrad Med. 2009;121:9-20

58. Courties A, Sellam J, Berenbaum F. Metabolic syndrome-associated osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2017;29(2):214-222
59. Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. RMD Open. 2015;1:e000077
60. De Munter W, ven der Kraan PM, van den Berg WB, van Lent PLEM. High systemic levels of low-dnesity lipoprotein cholesterol: fuel to the flames in inflammatory osteoarthritis? Rheumatology. 2016;55:16-24
61. Braga L, Renner JB, Schwartz TA, Woodard J, Helmick CG, Hochberg MC, *et al*. Differences in radiographic features of knee osteoarthritis in African-Americans and Caucasians: The Johnston county osteoarthritis project. Osteoarthritis Cartilage 2009;17:1554-1561
62. Zhang Y, Xu L, Nevitt MC, Aliabadi P, Yu W, Qin M *et al*. Comparison of the prevalence of knee osteoarthritis between the elderly Chinese population in Beijing and whites in the United States: The Beijing Osteoarthritis Study. Arthritis Rheum 2001;44:2065-2071.
63. Valdes AM, Spector TD. The contribution of genes to osteoarthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2008;34: 581-603
64. Zhang R, Yao J, Xu P, Ji B, Luck JV, Chin B *et al.* A comprehensive meta-analysis of association between genetic variants of GDF5 and osteoarthritis of the knee, hip and hand. Inflamm Res. 2015;64(6):405-14
65. Chapman K, Takahashi A, Meulenbelt I, Watson C, Rodriguez-Lopez J, Egli R, *et al*. A meta-analysis of European and Asian cohorts reveals a global role of a functional SNP in the 5'UTR of GDF5 with osteoarthritis susceptibility. Hum Mol Genet. 2008. 15;17(10):1497-504
66. Evangelou E, Valdes AM, Kerkhof HJ, Styrkarsdottir U, Zhu Y, Meulenbelt I, Lories RJ, *et al*. Meta-analysis of genome-wide association studies confirms a susceptibility locus for knee osteoarthritis on chromosome 7q22 Ann Rheum Dis. 2011 70(2):349-55
67. Nevitt MC, Zhang Y, Javaid MK, Neogi T, Curtis JR, Niu J, *et al*. High systemic bone mineral density increases the risk of incident knee OA and joint space narrowing, but not radiographic progression of existing knee OA: the MOST study. Ann Rheum Dis, 2010 69(1):163-8
68. Suri P, Morgenroth DC, Hunter DJ. Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities. PM R 2012;4:S10-S19

69. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage. 2010;18(1):24-33

70. Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, Renner JB, Tudor G, Koch G, *et al*. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2008 15;59(9):1207-13

71. Hunter DJ, Eckstein F. Exercise and osteoarthritis. J Anat. 2009;214:197-207

72. Roos H, Lauren M, Adalberth T, Roos EM, Jonsson K, Lohmander LS. Knee osteoarthritis after meniscectomy: prevalence of radiographic changes after twenty-one years, compared with matched controls. Arthritis Rheum. 1998;41: 687-693

73. Englund M, Guermazi A, Roemer FW, Aliabadi P, Yang M, Lewis CE, *et al*. Meniscal tear in knees without surgery and the development of radiographic osteoarthritis among middle-aged and elderly persons: The Multicenter Osteoarthritis Study. Arthritis Rheum. 2009;60(3):831-839

74. Golightly YM, Allen KD, Helmick CG, Renner JB, Jordan JM. Symptoms of the knee and hip in idividuals with qnd without limb length inequality. J Rheumatol. 2010;37:2133-2140

75. Slemenda C, Heilman DK, Brandt KD, Katz BP, Mazzuca SA, Braunstein, *et al*. Reduced quadriceps strength relative to body weight : A risk factor for knee osteoarthritis in women ? Arthritis Rheum 1998;41:1951-1959

76. Tanamas S, Hanna FS, Cicuttini FM, Wluka AE, Berry P, Urquhart DM. Does knee malalignment increase the risk of development and progression of knee osteoarthritis? A systematic review. Arthritis Rheum. 2009;61:459-467

77. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Naimark A, Weissman B, Aliabadi P, *et al*. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study. Arthritis Rheum. 1997;40(4):728–733

78. Lohmander LS, Gerhardsson de Verdier M, Rollof J, Nilsson PM, Engström G. Incidence of severe knee and hip osteoarthritis in relation to different measures of body mass: a population-based prospective cohort study. Ann Rheum Dis. 2009;68(4):490–496

79. Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA, Wang NY, Wigley FM, Klag MJ. Body mass index in young men and the risk of subsequent knee and hip osteoarthritis. Am J Med. 1999;107(6):542–8

80. Hart DJ, Spector TD. The relationship of obesity, fat distribution and osteoarthritis in women in the general population: the Chingford Study. J Rheumatol. 1993;20(2):331–5
81. Niu J, Zhang YQ, Torner J, Nevitt M, Lewis CE, Aliabadi P, *et al*. Is obesity a risk factor for progressive radiographic knee osteoarthritis? Arthritis Rheum. 2009 15;61(3):329-35.
82. Belo JN, Berger MY, Reijman M, Koes BW, Bierma-Zeinstra SM. Prognostic factors of progression of osteoarthritis of the knee: A systematic review of observational studies. Arthritis Rheum 2007;57: 13-26
83. Manninen P, Riihimaki H, Heliövaara M, Suomalainen O. Weight changes and the risk of knee osteoarthritis requiring arthroplasty. Ann Rheum Dis. 2004;63(11):1434–7
84. Nicholls AS, Kiran A, Javaid MK, Hart DJ, Spector TD, Carr AJ, *et al*. Change in body mass index during middle age affects risk of total knee arthoplasty due to osteoarthritis: a 19-year prospective study of 1003 women. Knee. 2012;19(4) 316–9
85. Reyes C, Leyland KM, Peat G, Cooper C, Arden NK, Prieto-Alhambra D. Association between overweight and obesity and risk of clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: a population-based cohort study. Arthritis Rheumatol. 2016;68(8):1869-75
86. Goulston LM, Kiran A, Javais MK, Soni A, White KM, Hart DJ, *et al*. Does obesity predict knee pain over fourteen years in women, independently of radiographic changes? Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(10):1398–406
87. McGoey BV, Deitel M, Saplys RJ, Kliman ME. Effect of weight loss on musculoskeletal pain in the morbidly obese. J Bone Joint Surg Br. 1990;72(2): 322–3
88. Sommer C, Kress M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. Neurosci Lett. 2004 6;361(1-3):184–7
89. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. Ann Intern Med. 1992 1;116(7): 535–9
90. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2007;66(4):433–9

91. Messier SP, Loeser RF, Miller GD, et al. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: The Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial. Arthritis Rheum 2004; 50:1501-1510.
92. ObEpi 2012. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. http://www.roche.fr/innovation-recherche-medicale/decouverte-scientifique-medicale/cardio-metabolisme/enquete-nationale-obepi-2012.html
93. Chevalier X, Richette P. Cartilage articulaire normal ; anatomie, physiologie, métabolisme, vieillissement. EMC - Rhumatol. – Orthopédie. 2005 ;2(1) :41-58
94. Martel-Pelletier J. Pathophysiology of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2004;12 Suppl A:S31-33
95. Henrotin Y, Lambert C, Richette P. Importance of synovitis in osteoarthritis : Evidence for the use of glycosaminoglycans against synovial inflammation. Semin Arthritis Rheum. 2014;43(5):579-87
96. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis; Nat Rev Rheumatol. 2010;6(11):625-35
97. Suri S, Walsh DA. Osteochondral alterations in osteoarthritis. Bone. 2012 ;51(2) :204-11
98. Histoire et Mémoires de l'Académie Royale des Sciences de Paris, p. 1-45, 1760 (1766) ; édité dans Die Werke von Daniel Bernoulli, Band 2, Birkhäuser, 1982, p. 235-267
99. HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Octobre 2011
100. Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of models structures for economic evaluation of health technologies. Health Economics 2006;15: 1295-1310
101. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. Med Decis Making. 1993;13:322-338
102. Stanfield L, Comans T, Scuffham P. Markov modeling and discrete events simulation in health care: a systematic comparison. Int J Technol Assess Health Care. 2014;30(2):165-72
103. Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, Jahn B, Owens DK, Cohen DJ, *et al*. State-transition Modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-3. Value Health. 2012:812-820
104. Marshall DA, Burgis-Liz L, Ijzerman MJ, Crown W, Padula WV, Wong PK, *et al*. Selecting a dynamic simulation modeling method for Health Care delivery

research—Part 2: Report of the ISPOR Dynamic Simulation Modeling Emerging Good Practices Task Force. Value Health. 2015(18):147-160

105. Barton P, Bryan S, Robinson S. Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. J Health Serv Res Policy. 2004;9(2):110-118

106. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling Good Research Practices—Overview: A report of the ISPOR-SMDM Modeling goodresearch Practices Task Force-1. Value Health.2012(15):796-803

107. McCabe C, Dixon S. testing the validity of cost-effectiveness models. Pharmarcoeconomics. 2000;17(5):501-13

108. Bilcke J, Beutels P, Brisson M, Jit M. Accounting for methodological, structural, and parameter uncertainty in decision-analytic models : a practical guide. Med Decis Making. 2011;31(4):675-92

109. Moatti JP, Le Corroller AG, Protière SC. Le Plan Cancer en France : une réflexion d'économistes. Bulletin du Cancer. 2011 ;90(11)

110. Wesseling J, Bastick AN, Ten Wolde S, Kloppenburg M, Lafeber FP, Bierma-Zeinstra SM *et al*. Identifying trajectories of pain severity in early symptomatic knee osteoarthritis: a 5-year followup of the Cohort Hip and Cohort Knee (CHECK) study. J Rheumatol. 2015; 42:1470-7

111. Runhaar J, de Vos B, van Middelkoop M, Vroegindeweij D, Oei EH, Bierma-Zeinstra SM. Moderate weight loss prevents incident knee osteoarthritis in overweight and obese female. Arthritis Care Res. 2016; 68:1428-33

112. Lemon SC, Wang ML, Haughton CF, Estabrook DP, Frisard CF, Pagoto SL. Methodological quality of behavioural weight loss studies: a systematic review. Obes Rev. 2016; 17:636-44

113. Hermans J, Koopmanschap MA, Bierma-Zeinstra SM, van Linge JH, Verhaar JA, Reijman M *et al*. Productivity costs and medical costs among workin patients with knee ostearthritis. Arthritis Care Res. 2012; 64:853-61

114. Fautrel B, Hilliquin P, Rozenberg S, Allaert FA, Coste P, Leclerc A *et al*. Impact of osteoarthritis: results of a nationwide survey of 10,000 patients consulting for OA. Joint Bone Spine. 2005; 72:235–40

115. Gupta S, Richard L, Forsythe A. The humanistic and economic burden associated with increasing body mass index in the UE5. Diabetes Metab Syndr Obes. 2015; 8:327-338

116. Cour des Comptes. Article L.O. 132-3-1 du Code des juridictions financières. Les arrêts de travail et les indemnités journalières versées au titre de la maladie. July 2012
117. Rabenda V, Manette C, Lemmens R, Mariani AM, Struvay N, Reginster JY. Direct and indirect costs attributable to osteoarthritis in active subjects. J Rheumatol. 2006; 33:1152-8
118. INSEE, Les comptes de la nation en 2009
119. INSEE, Tableaux de l'économie française, edition 2011
120. Bedair H, Cha TD, Hansen VJ. Economic benefit to society at large of total knee arthroplasty in younger patients: a Markov analysis. J Bone Joint Surg Am. 2014. 15;96(2):119-26
121. Mari K, Dégieux P, Mistretta F, Guillemin F, Richette P. Cost utility modeling of early vs late total knee replacement in osteoarthritis patients, Osteoarthritis Cartilage 2016 ;24(12)2069-2076
122. Smith SR, Katz JN, Collins JE, Solomon DH, Jordan JM, Suter LG, *et al*. Cost-Effectiveness of Tramadol and Oxycodone in the Treatment of Knee Osteoarthritis. Arthritis Care Res. 2017;69(2):234-242
123. Katz JN, Smith SR, Collins JE, Solomon DH, Jordan JM *et al*. Cost-effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the tretmente of knee osteoarthritis in older patients with multiple comorbidities. Osteoarthritis Cartilage. 2016;24(3):409-18
124. Losina E, Paltiel AD, Weinstein AM, Yelin E, Hunter DJ *et al*. Lifetime medical costs of knee osteoarthritis management in the United States: impact of extending indications for total knee arthroplasty. Arthritis Care Res. 2015;67(2):203-15
125. Appendix D, National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guidelines for care and management in adults. London: Royal College of Physicians, 2008
126. Cabrera Escobar MA, Veerman JL, Tollman SM, Bertram MY, Hofman KJ. Evidence that a tax on sugar sweetened beverages reduces the obesity rate: a meta-analysis. BMC Public Health. 2013 13; 13:1072
127. Colquitt JL, Pickett K, Loveman, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 8:CD003641
128. Wluka AE, Lombard CB, Cicuttini FM. Tackling obesity in knee osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2013; 9:225-35

129. Thorogood A, Mottillo S, Shimony A, Filion KB, Joseph L, Genest J *et al*. Isolated aerobic exercise and weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med. 2011; 124:747-55
130. Bray GA. Lifestyle and pharmacological approaches to weight loss: efficacy and safety. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(11 Suppl 1):S81-8
131. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. Am J ClinNutr. 2005; 82(1 Suppl):222S-225S
132. Losina E, Burbine SA, Suter LG, Hunter DJ, Solomon DH, Daigle ME *et al*. Pharmacologic regimens for knee osteoarthritis prevention : can they be cost-effective ? Osteoarthritis Cartilage. 2014;22(3):415-430
133. Finkelstein EA, Kruger E. Meta- and cost-effectiveness analysis of commercial weight loss strategies. Obesity. 2014; 22:1942-51
134. Chang SH, Stoll CR, Colditz GA. Cost-effectiveness of bariatric surgery: should it be universally available? Maturitas. 2011; 69:230-8
135. Ryen L, Svensson M. The willingness to pay for a quality adjusted life year : a review of the mepirical literature. Health economics.2015(24):1289-1301
136. McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. The NICE cost-effectivenes threshold: what it is and what that means. Pharmacoeconomics; 2008;26(9):733-44
137. HAS. Valeurs de références pour l'évaluation économique en santé. Décembre 2014
138. Le Pen C. Théorie de l'utilité et mesure des états de santé : le débat QALY-HYE)
139. Leardini G, Salaffi F, Caporali R, Canesi B, Rovati L, Montanelli R, *et al*. Direct and indirect costs of ostearthritis of the knee. Clin Exp Rheumatol. 2004; 22: 699-706

Annexe 1 : Questions et recommandations sur le choix du modèle (99)

Question	Exemple	Choix du modèle
1. La variabilité est-elle un élément important à indiquer au décideur pour l'aide à la prise de décision ?	Les résultats de l'intervention sont faibles et variables au cours du temps	Nécessité d'un modèle fournissant des résultats stochastiques
2. Le décideur a-t-il un doute sur quels sous-groupes de population sont importants et susceptibles de le faire changer d'avis dans sa prise de décision ?	Le décideur peut vouloir subdiviser la population cible de l'intervention ou tester de nouvelles interventions	Les modèles permettant des simulations au niveau individuel sont plus flexibles et plus à même d'incorporer des variables supplémentaires ou des modifications des hypothèses
3. Une analyse de sensibilité probabiliste est-elle requise ?	Le décideur utilise des courbes d'acceptabilité du rapport coût-efficacité ou la valeur attendue de l'information	Un modèle déterministe peut être préféré mais la nécessité d'une analyse de sensibilité probabiliste ne doit pas guider le choix de la structure du modèle
4. Des facteurs de risques individuels influencent-ils les résultats de manière non linéaire ?	Effets de l'âge, histoire naturelle de la maladie, comorbidité	Nécessité de stratifier les états dans un modèle agrégé. Nécessité de considérer l'utilisation d'un modèle permettant des simulations individuelles si le nombre de facteurs de risque est important.
5. Certains des paramètres peuvent-ils avoir des effets multiples pouvant résulter en des interactions entre ces paramètres ?	Les comorbidités dans le diabète peuvent avoir influencé le cours de l'insuffisance rénale ou de la rétinopathie	Modèle de simulation individuelle probablement nécessaire
6. Y a-t-il du temps passé dans des états non Markoviens ?	Faible taux de survie après une opération, passage d'un groupe d'âge à un autre, durée de séjour à l'hôpital	Nécessité d'utiliser des « astuces » dans les modèles de Markov ou bien d'utiliser des modèles non markoviens
7. Est-ce qu'il y a trop de dimensions pour pouvoir utiliser une approche de cohorte ?	Nombre important de facteurs de risque et/ou sub-stratification des états afin de surmonter les effets non markoviens	Simulation individuelle sans doute nécessaire
8. Y a-t-il un « recyclage » des états ?	Récurrence d'une même maladie (ex. : infarctus, arrêt de réponse à un médicament)	Un arbre décisionnel n'est sans doute pas approprié
9. L'ordre d'occurrence des événements demandant une prise de décision est-il important ?	Chez les fumeurs, si le cancer du poumon arrive avant la bronchite alors le patient peut mourir avant que la bronchite ne se déclare	Il est possible d'avoir différentes branches dans un arbre de décision mais un modèle de Markov ou un modèle de micro-simulation peut être nécessaire
10. Y a-t-il des interactions directes entre les individus ?	Modèles de maladies transmissibles	Modèles permettant des interactions
11. Y a-t-il des interactions en raison de ressources contraintes ?	Modèles de ressources contraintes	Modèles permettant des interactions
12. Un nombre important d'événements sont-ils susceptibles de se produire dans un même laps de temps ?	Désastre naturel, épidémie, risque de comorbidités (diabète)	Nécessité d'avoir recours à un modèle qui utilise des intervalles de temps courts ou à un modèle où le temps est traité de manière continue

Question (suite…)	Exemple	Choix du modèle
13. Y a-t-il des interactions entre individus au sein de populations de faible taille ?	Utilisation de la zone d'attraction d'un hôpital (et non d'une population au niveau national)	Nécessité de considérer des micro-simulations en raison d'inexactitude provenant du fait de l'utilisation de fraction d'individus
14. Y a-t-il des délais dans la mise en place de l'intervention dus à des contraintes de ressources, ce qui peut affecter les coûts ou les résultats ?	Traitement rapide par angioplastie et stent après un infarctus du myocarde	Nécessité d' « *output* » stochastique et d'interactions
15. Y a-t-il non-linéarité dans la performance du système quand l'hétérogénéité inhérente se produit	Un changement marginal dans les paramètres produit un changement linéaire dans le système – les soins intensifs sont soudainement pleins et les nouveaux patients doivent être transférés ailleurs	La simulation d'événements discrets est utile

Annexe 2: Article soumis à Osteoarthritis and Cartilage le 26/08/2017

About one-quarter of knee osteoarthritis spared over a 5-year period by losing 5% of initial weight in an at-risk population

Running title: Sparing of knee osteoarthritis by losing weight

S. Trellu (1), G. Duru, PhD (2), B. Avouac, MD (3), M. Marty, MD (4), P. Richette, MD-PhD (5), B. Savarieau, MD (6), F. Berenbaum, MD-PhD (1)

(1) UPMC Univ Paris 06, DHU i2B, Rheumatology department, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), Saint-Antoine Hospital, Paris, France
(2) University Claude Bernard Lyon 1, Ea 4129, Villeurbanne, France
(3) Rheumatology, Paris, France
(4) U-PEC Univ Paris 12, Rheumatology department, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), Henri Mondor Hospital, Créteil, France
(5) Univ Paris 07, Rheumatology department, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), Lariboisière Hospital, Paris, France
(6) Nukléus, Paris, France

Financial support: This work was supported by Expanscience.

Corresponding author:

Sabine Trellu, Rheumatology department, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Saint-Antoine Hospital, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012, Paris, France.

E-mail: sabine.trellu@gmail.com
Phone: +33 1 49 28 25 20
Fax +33 1 49 28 25 13
Word count: 2345 words

Abstract

Objective: The purpose of this work was to design a decision support model to estimate the impact of a health action (weight loss in this case) in a population at risk for knee osteoarthritis (KOA) on the incidence and costs of KOA over a 5-year period.

Methods: A Markov model with 2 states was developed, and tested in a virtual population built from the incident cohort CHECK. Fictitious persons were randomly assigned to an initial health status per normal laws. At each cycle, these characteristics were used to determine the probability of developing KOA. To evaluate the effect of weight loss, overweight/obese patients lose 2.5 points of BMI during the 5-year period, based on the literature. The direct costs due to KOA and overweight were extracted from the literature. For the indirect costs, we evaluated the loss of productivity with the method of human capital.

Results: The fictitious cohort contained 9300 patients, with 81.4% women and a mean BMI of 28.2+/- 2.7 kg/m². 6666 were overweight/obese and 788 of these, developed KOA. If this cohort benefited from management of overweight/obesity, 1586 patients would reach a BMI < 25 kg/m², and 148 KOA would be spared, ie, 23%. Savings over 5 years would be 240€ and 176€ per target patient in direct and indirect costs, respectively.

Conclusion: This model allows to estimate the economic impact of weight loss in overweight/obese patients without KOA. A loss of 2.5 points of BMI would avoid 148 KOA and 416€ per target patient in 5 years.

Significance and innovation:

- Weight loss in patients (who are obese or overweight) at risk for knee osteoarthritis has a high economic impact.
- This is a novel mathematical model which could be used to assess the impact of other prevention policies or in other countries.

Introduction:

Knee osteoarthritis (KOA) is a common condition: 2.8% of men and 4.8% of women in the world have radiographic and symptomatic KOA (1). This disease is characterized by a loss of joint function and persistent pain which diminish health-related quality of life. Indeed, lower-limb osteoarthritis (OA) is the eleventh contributor to global disability (1). An excess mortality is also observed in patients with hip or KOA, particularly cardiovascular mortality, with a standardized mortality ratio of 1.71 (1.49-1.98) compared with the general population (2). Furthermore, KOA is an expensive disease. In a recent review of the global economic impact of lower-limb OA, the direct annual costs per patient (mainly due to consultation, drugs, physiotherapy and hospitalization) varied from 500 to 10900€/year and indirect annual costs (reduced work productivity) from 200 to 12300€/year (3).

KOA prevalence is expected to increase because of population aging, increased prevalence of obesity and lack of a disease-modifying osteoarthritis drug. Preventive health action is required to limit the spread of the disease. Obesity (and overweight) is one of the modifiable risk factors of KOA. The lifetime risk of symptomatic KOA increases by 30% in obese patients compared with those who have a normal body mass index (BMI) (4). Weight loss can reduce the knee pain associated with KOA (5), but can also limit the onset of KOA. An observational study has demonstrated that a loss of 5.1 kg would decrease the risk of symptomatic KOA at 10 years with an odds ratio of 0.46 (0.24-0.86) (6).

Mathematical model can virtually screen and assess the impact of strategies of public health action. They are more and more used, particularly in infectious disease, but are less developed in rheumatology.

Our objective was to design a medico-economic decision support model in preventing KOA. The model was tested for the weight loss, in a virtual population.

Materials and Methods:

The expert group was composed of 4 rheumatologists, a methodologist and an economist statistician. The model was created following realistic hypothesis based on literature data. Second, a virtual population reflecting real life was constructed to test the model.

1: Mathematical model creation

The mathematical simulation model was constructed to evaluate the effect of a preventive intervention on KOA incidence and costs in an at-risk population. A Markov model with 2 states (KOA or not KOA), for 5 periods was developed in Microsoft Excel. The model was based on the hypothesis that the annual incidence was constant on the period. The other hypotheses were extracted from the literature (**Table 1**).

2: Construction of the virtual population

A systematic search in the PubMed Medline database on KOA prevention and economics was performed. Among the different incident KOA cohorts, the Dutch cohort CHECK (Cohort Hip and Cohort Knee), where the patients had recent knee pain without KOA at inclusion, was chosen to build a virtual population of 10 000 patients at risk for KOA. The data extracted from the article describing the pain trajectory of early symptomatic KOA in this cohort were used (7). Based on the data concerning the age, sex, BMI and number of patients in each “pain trajectory” group (that is homogeneous subgroups of patients with same level of pain over time) of the CHECK population (**Table 2**), each fictitious patient was randomly assigned to a baseline health status per a normal distribution.

From the 5-year incidence of KOA and the number of patients lost to follow-up in the CHECK cohort (**Table 2**), at each annual cycle and in each “pain trajectory” group, a

KOA and a missing data or not status was determined for each fictitious patient. Five cycles were performed to reproduce the 5-year follow-up of CHECK. Patients who had missing data at the end of the 5-year period but had a diagnosis of KOA in a previous period were considered as KOA. The comparability between the virtual population and the CHECK cohort was checked.

3: Intervention

The intervention chosen was weight loss, whatever the weight loss strategy. Previously published data were used to estimate the effect of weight loss on KOA incidence: with a weight loss of 5% or 5 kg in obese or overweight female patients the OR of KOA was 0.5 (0.3 - 0.9) compared with the non-weight loss group (8). We hypothesized that the same results could be obtained in male patients. In our model, obese or overweight patients (BMI ≥ 25 kg/m²) lose 2.5 points of BMI, because this represents 5 to 9% of the initial weight per the initial BMI. The adherence rate to weight loss programs in the literature is about 75% (9), but this is the adherence rate in a study. We thought that in real life this rate would be lower and used 40% (**Table 1**).

4: Outcome assessment

The primary outcome was the number of KOA spared by the health action during the 5-year period. The secondary outcome was the costs saved during the same period. The estimation of the costs was based on data extracted from the literature (**Table 1**). KOA prevalence and costs were estimated twice in the same virtual population: the first time without preventive intervention (that is the KOA prevalence observed in CHECK) and the second time with preventive intervention, thanks to the mathematical model (the preventive action was translated into changes in KOA incidence and subsequently in costs). The two incidences and costs were then compared.

Direct and indirect costs of KOA were considered. Direct costs (from the perspective of the healthcare payer) were those due to overweight and obesity, drugs and consultations for KOA, costs for knee arthroplasty and indemnity for sick leave days (**Table 1**). Indirect costs were those due to absenteeism and were estimated using the method of human capital, that is the loss of productivity per individual per day for work disability. Productivity was calculated as the gross domestic product per active person per business day (**Table 1**).

Direct costs saved, on this cohort, were estimated in 2 European countries (France and Netherlands) and then compared. The costs saved with this health action were estimated using an evaluation of the global costs and of the costs for the French healthcare system. Another cost estimation was performed with data from a Dutch study (10) in which drug costs were 96€/year and consultation costs 132€/year, per patient. The other direct costs used in the model were not assessed. The method of assessment of indirect costs in the Dutch study was not the same as the methods used in France, so we could not compare these indirect costs. The calculated costs were converted into purchasing power parity dollar ($PPP) to limit the difference in standard of life in each country.

5: Sensitivity analysis

The stability of results, to variations in the values of input parameters, using sensitivity analyses was assessed. The objective was to see how robust the model and the conclusions were. The following sensitivity analyses were considered:

- the adherence rate was modified, from 40% to 10% and 80%, which impacted KOA incidence and costs.
- The interval between KOA diagnosis and knee arthroplasty was also modified, between 10 and 20 years

- The odd-ratio of KOA with a 5% or 5kg weight loss was modified and changed into the confidence interval value (0.3 to 0.9)

Results:

Base-case scenario:

According to the model constructed, at the end of the 5-year period the virtual population contained 9300 patients, as in 700 of the initial 10 000 patients KOA onset could not be estimated (like the loss of follow-up patients in the CHECK cohort). At baseline, in the virtual population of 9300 patients, 81.4% of the patients were women, mean age was 56 ± 3 years, mean BMI was 28.2 ± 2.7 kg/m², and 6666 patients were overweight or obese. The initial distribution of the virtual cohort, in each "pain trajectory" was similar to the CHECK cohort (**Table 2**). The model estimated that 788 of the 6666 obese or overweight patients would develop KOA.

Clinical results:

If this cohort benefited from management of overweight and obesity for a loss of 2.5 points of BMI, with an acceptance rate of 40%, 1586 people would reach a BMI < 25 kg/m² at the end of the 5-year period, and 148 KOA would be spared (23.13%) in the target population.

Economic results:

This health action, in this cohort, would save 240.11€ per target patient in direct costs in 5 years: 52.36€ in consultation for KOA and medication, 21.14€ in arthroplasties, 146.09€ for overweight and obesity (complications), and 20.53€ for indemnity for sick leave days. The healthcare system would save 150.33€ per target patient and indirect costs saved would be 176€ for KOA. The total costs saved were 1,600,605€ and 1,173,205€ in 5 years for the direct and the indirect costs, respectively. This weight loss would avoid 23% of spending in direct costs for KOA (13% for

consultation and drugs, 5% for arthroplasty and 5% for indemnity for sick leave days), 42% in indirect costs and 35% in the costs of KOA-associated comorbidities.

Comparison of the direct costs saved in France and in the Netherlands:

If this cohort benefited from management of overweight and obesity for a loss of 2.5 points of BMI, with an acceptance rate of 40%, and after conversion of the direct costs into $PPP, 45.04 $PPP and 13.16 $PPP per target patient over the 5-year period would be saved in drugs and KOA consultations in France and the Netherlands, respectively.

Sensitivity analysis

The results of the sensitivity analysis are in **Table 3**. KOA avoided varied from 28 to 295, the direct costs from 398 547€ to 3 189 347€ and the indirect costs from 223 345€ to 2 323 305€. For example, when the adherence rate to the weight loss intervention varied from 10 % to 80 %, KOA avoided varied from 37 to 295. The adherence rate and the OR for the KOA with the weight loss have a great impact, meanwhile, the time lapse between KOA diagnosis and knee arthroplasty had a minimal impact on the costs.

Discussion:

It is already known that weight loss reduces the prevalence of KOA (6). In this study, in a large population, we used an order of magnitude concerning the reduction of prevalence of KOA and consequently the costs saved. We estimated that 23% of KOA could be spared by losing 2.5 points of BMI in an obese or overweight population in 5 years. This weight loss could save 240.11€ and 176€ per target patient in direct and indirect costs, respectively, over the same period.

Obesity and KOA are public health issues and we have shown that the savings made by use of a weight loss policy could be substantial. Meanwhile, weight loss and its maintenance is a thorny problem. Some countries have taxed sugar-sweetened

beverages, consumption of which can promote weight gain. This health action leads to a reduced obesity rate (19). But weight reduction interventions at the population level are less effective than at an individual level. A Cochrane review showed that surgical approaches provided the most effective form of weight loss (20). Dietary restriction is also effective for weight loss, but macronutrient manipulation does not influence the degree of weight loss (21). Exercise is less effective than diet in producing weight loss, but is pivotal in maintaining weight loss (22). Cognitive behavioral therapy can also be useful (23) and drugs (pancreatic lipase inhibitor) have a small effect. Finding the most suitable program for each patient is essential to favor adherence, which is one of the more influential parameter of the weight loss and so of the reduction of the KOA incidence. However, up to 50% of patients have regained some of their lost weight 12 months after initiation of the strategy (24). Some factors, such as comorbidities, physical activities, and psychosocial status, are associated with the persistence of weight loss (21). This should be taken into account in order to limit the weight regain.

There are other mathematical models of osteoarthritis. The main KOA model is the Osteoarthritis Policy Model (OAPol Model) (25), which was created in 2006 by a US team, and is, like ours, a computer-based, state transition and Monte Carlo simulation model of the natural history and management of KOA. Unlike the present model, the OAPol model virtual population was mostly based on an American population and follow-up was longer, lasting from entry into the model until death. Five comorbidities related to KOA were also considered in this model, which estimated the lifetime costs of KOA in the United States as 140 300$ per patient, with 129 600$ in direct costs (26).

Our model is the first to assess the effect of weight loss on the prevalence and costs of KOA. The strengths of our study were that we used an achievable weight loss

objective (even if in the Runhaar study (8) only 17% of the patients reached the goal) and assessed indirect costs evaluation because our population was of working age. The model could be used to assess other health action too. The main limitation was the absence of consideration in our model of the costs of the weight loss program. To do this, we should choose a weight loss strategy, because prices vary according to the strategy. The costs related to lifestyle weight loss interventions are lower, from 377 to 682$ per year and per person. For the regimen based on drugs, costs range between 1366 $ and 1743$ per year and per person (27). The average costs for bariatric surgery are 26 315$, without taking into account the costs due to follow-up, complications, and reoperation (28). Bariatric surgery is the most expensive strategy, but the most likely to achieve the weight loss goal. It is important to note that, in the present study, the main costs saved are those related to obesity and its complications.

The economic impact of a health action was assessed only in France because cost savings in other countries could not be estimated, as international economic comparisons are difficult. To compare 2 economic studies, the costs assessed must be the same (that is, evaluated for the same year, using the same data, and normalized for the living standards of the country by using the $PPP; and the calculation method for the indirect costs must be the same). For example, in our comparison in terms of the drugs and KOA consultation costs saved by weight loss, the great gap between France and the Netherlands was mainly due to the difference in evaluation of drugs costs. In the French study, all the drugs taken by the patient were recorded, while in the Dutch study only drugs related to KOA were recorded. In the Dutch study, 17% of the total costs were direct and 83% were indirect (10). In the present study the respective figures were 35% and 65% (if costs related to comorbidities are not included, as in the Dutch study). The difference in the cost

ratios can be explained by the quantification of presenteeism, reduced productivity at work, which is responsible for most (62%) of the indirect costs, and the absence of surgery costs in the direct costs in the Dutch study. In an older Italian cohort, direct and indirect costs represented respectively 27% and 73% of the total costs (29). In all these studies, the indirect costs were predominant.

In summary, this model estimates how much weight loss in obese or overweight patients would limit KOA prevalence and KOA-related costs.

References

1. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M *et al*. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. Ann Rheum Dis. 2014; 73:1323-30

2. Nüesch E, Dieppe P, Reichenbach S, Williams S, Iff S, Jüni P. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. BMJ. 2011 8;342:d1165

3. Salmon JH, Rat AC, Sellam J, Michel M, Eschard JP, Guillemin F *et al*. Economic of lower-limb osteoarthritis worldwide: a systematic review of cost-of-illness studies. Osteoarthritis Cartilage. 2016; 24:1500-8

4. Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, Renner JB, Tudor G, Koch G *et al*. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2008 15; 59:1207-13

5. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2007; 66:433-9

6. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham study. Ann Intern Med. 1992; 116:535-9

7. Wesseling J, Bastick AN, Ten Wolde S, Kloppenburg M, Lafeber FP, Bierma-Zeinstra SM *et al*. Identifying trajectories of pain severity in early symptomatic knee osteoarthritis: a 5-year followup of the Cohort Hip and Cohort Knee (CHECK) study. J Rheumatol. 2015; 42:1470-7

8. Runhaar J, de Vos B, van Middelkoop M, Vroegindeweij D, Oei EH, Bierma-Zeinstra SM. Moderate weight loss prevents incident knee osteoarthritis in overweight and obese female. Arthritis Care Res. 2016; 68:1428-33

9. Lemon SC, Wang ML, Haughton CF, Estabrook DP, Frisard CF, Pagoto SL. Methodological quality of behavioural weight loss studies: a systematic review. Obes Rev. 2016; 17:636-44

10. Hermans J, Koopmanschap MA, Bierma-Zeinstra SM, van Linge JH, Verhaar JA, Reijman M *et al*. Productivity costs and medical costs among workin patients with knee ostearthritis. Arthritis Care Res. 2012; 64:853-61

11. Fautrel B, Hilliquin P, Rozenberg S, Allaert FA, Coste P, Leclerc A *et al*. Impact of osteoarthritis: results of a nationwide survey of 10,000 patients consulting for OA. Joint Bone Spine. 2005; 72:235–40

12. Bertin P, Rannou F, Grange L, Jean-Noel Dachicourt, Pierre Bruel, Corinne Emery *et al*. Annual cost of patients with ostearthritis of the hip and knee in France. J Musculoskeletal Pain. 2014;1-9

13. Gupta S, Richard L, Forsythe A. The humanistic and economic burden associated with increasing body mass index in the UE5. Diabetes Metab Syndr Obes. 2015; 8:327-338

14. Cour des Comptes. Article L.O. 132-3-1 du Code des juridictions financières. Les arrêts de travail et les indemnités journalières versées au titre de la maladie. July 2012

15. Le Pen C, Reygrobellet C, Gérentes I. Financial cost of osteoarthritis in France: the « COART » France study. Joint Bone Spine. 2005; 72:567-70

16. Rabenda V, Manette C, Lemmens R, Mariani AM, Struvay N, Reginster JY. Direct and indirect costs attributable to osteoarthritis in active subjects. J Rheumatol. 2006; 33:1152-8

17. INSEE, Les comptes de la nation en 2009

18. INSEE, Tableaux de l'économie française, edition 2011

19. Cabrera Escobar MA, Veerman JL, Tollman SM, Bertram MY, Hofman KJ. Evidence that a tax on sugar sweetened beverages reduces the obesity rate: a meta-analysis. BMC Public Health. 2013 13; 13:1072

20. Colquitt JL, Pickett K, Loveman, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 8:CD003641

21. Wluka AE, Lombard CB, Cicuttini FM. Tackling obesity in knee osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2013; 9:225-35

22. Thorogood A, Mottillo S, Shimony A, Filion KB, Joseph L, Genest J *et al*. Isolated aerobic exercise and weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med. 2011; 124:747-55

23. Bray GA. Lifestyle and pharmacological approaches to weight loss: efficacy and safety. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(11 Suppl 1):S81-8

24. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. Am J ClinNutr. 2005; 82(1 Suppl):222S-225S

25. Losina E, Walensky RP, Reichmann WM, Holt HL, Gerlovin H, Solomon DH *et al*. Impact of obesity and knee osteoarthritis on morbidity and mortality in older Americans. Ann Intern Med. 2011 15; 154:217-26

26. Losina E, Paltiel AD, Weinstein AM, Yelin E, Hunter DJ, Chen SP *et al*. Lifetime medical costs of osteoarthritis management in the United States: impact of extending indications for total knee arthroplasty. Arthritis Care Res. 2015; 67:203-15

27. Finkelstein EA, Kruger E. Meta- and cost-effectiveness analysis of commercial weight loss strategies. Obesity. 2014; 22:1942-51

28. Chang SH, Stoll CR, Colditz GA. Cost-effectiveness of bariatric surgery: should it be universally available? Maturitas. 2011; 69:230-8

29. Leardini G, Salaffi F, Caporali R, Canesi B, Rovati L, Montanelli R, *et al*. Direct and indirect costs of ostearthritis of the knee. Clin Exp Rheumatol. 2004; 22: 699-706

Table 1.

Meaning	Values	Reference
OR KOA with a 5% or 5 kg weight loss	0.5 (0.3 – 0.9)	8
Adherence rate to the weight loss intervention	0.4	Experts' opinion
Interval between KOA diagnosis and knee arthroplasty (KA)	15 years	Experts' opinion
Percentage of patients undergoing KA for KOA	17%	11
Mean costs for KA surgery, per patient	7700€	12
Percentage of patients going to a rehabilitation center after KA	61%	12
Mean costs for rehabilitation center, after KA, per patient	6465€	12
Mean annual costs for KOA consultation, per patient	151€/year with 105€/year for the healthcare system	12
Mean annual costs for drugs per patient with KOA	613€/year with 349€/year for the healthcare system	12
Mean annual costs due to overweight and obesity, per patient	614€/year	13
Annual number of indemnity payments for sick leave days made by the healthcare system	202,000,000	14
Percentage of indemnity payments for sick leave days made by the healthcare system for limb OA	2.253%	15
Percentage of KOA in the limb OA	50%	Experts' opinion
Cost of indemnity payments for sick leave days made by the healthcare system	6,300,000,000€	14
Number of sick leave days for OA, per patient	9.6/year	16
Value of French gross domestic product in 2009	1,907,100,000,000€	17
Working population in 2009	28,300,000	18
Number of business days in 2009	252	

OR: odds ratio. KOA: knee osteoarthritis, KA: knee arthroplasty

Table 2.

	CHECK cohort	Virtual cohort
Number of patients (%)	705	**9300**
Mean BMI ± SD (kg/m²)	26.5 ± 4.3	26.7 ± 3.4
Mean age ± SD (years)	56 ± 5.1	56 ± 3
Female (%)	81%	81.4%
Loss to follow-up	100	
KOA incidence	0,1182	

BMI: body mass index. KOA: knee osteoarthritis. CHECK: cohort hip and cohort knee

Table 3.

	Main result	OR KOA with a 5% or 5kg weight loss		Adherence rate to the weight loss intervention		Interval between KOA diagnosis and KA	
		0.3	0.9	10%	80%	10 years	20 years
KOA avoided	148	212	28	37	295	148	148
Total direct costs spared (€)	1 600 605	1 865 434	1 092 719	398 547	3 189 347	1 639 294	1 569 857
Total indirect costs spared (€)	1 173 205	1 666 105	223 345	290 092	2 323 305	1 173 205	1 173 205

OR: odds ratio, KOA: knee osteoarthritis, KA: knee arthroplast

Figure Legends

Table 1. Selected input values for the mathematical model.

Table 2. Distribution of the model population

Table 3. Sensitivity analysis

Modélisation mathématique pour évaluer l'impact économique de mesures de prévention dans la gonarthrose.

Introduction : La gonarthrose est fréquente et coûteuse. L'obésité est un facteur de risque bien identifié. L'objectif de ce travail a été de créer un modèle mathématique pour estimer l'impact de la perte de poids sur la prévalence et les coûts liés à la gonarthrose dans une population à risque. Matériels et méthodes : Le modèle a estimé le nombre d'arthroses évitées sur une période de 5 ans si les patients en surpoids ou obèses perdaient 2,5 points d'IMC, dans une population virtuelle de patients ayant une douleur de genou sans gonarthrose. La population virtuelle a été construite à partir des caractéristiques de la cohorte incidente CHECK (Cohort Hip and Cohort Knee). Les coûts directs liés à la gonarthrose et au surpoids ont été extraits de la littérature. Les coûts indirects ont été évalués selon la méthode du capital humain. Résultats : Une cohorte fictive de 10000 patients a été construite (81,4% de femmes, IMC moyen de 28,2+/- 2,7 kg/m², 6666 personnes en surpoids ou obèses). Sur 5 ans, il a été estimé que 788 patients auraient une gonarthrose. Si cette cohorte bénéficiait d'une prise en charge du surpoids et de l'obésité permettant une perte de 2,5 points d'IMC, 1586 personnes atteindraient un IMC < 25kg/m² et 148 gonarthroses seraient évitées, soit 23%. Un coût direct total de 240€ par patient cible serait épargné en 5 ans, et un coût de 176€ par patient cible en coûts indirect. Conclusion : Dans ce modèle et selon les paramètres retenus, une perte de 5 à 9% d'IMC sur une frange de patients obèses ou en surpoids permettrait de prévenir 23% des gonarthroses devant survenir et d'éviter un coût (direct et indirect) de 416€ par patient cible en 5 ans.

Gonarthrose, obésité, modélisation mathématique, économie de la santé, prévention

About one-quarter of knee osteoarthritis spared over a 5-year period by losing 5% of initial weight in an at-risk population

Objective: The purpose of this work was to design a decision support model to estimate the impact of a health action (weight loss in this case) in a population at risk for knee osteoarthritis (KOA) on the incidence and costs of KOA over a 5-year period. Methods: A Markov model with 2 states was developed, and tested in a virtual population built from the incident cohort CHECK. Fictitious persons were randomly assigned to an initial health status per normal laws. At each cycle, these characteristics were used to determine the probability of developing KOA. To evaluate the effect of weight loss, overweight/obese patients lose 2.5 points of BMI during the 5-year period, based on the literature. The direct costs due to KOA and overweight were extracted from the literature. For the indirect costs, we evaluated the loss of productivity with the method of human capital. Results: The fictitious cohort contained 9300 patients, with 81.4% women and a mean BMI of 28.2+/- 2.7 kg/m². 6666 were overweight/obese and 788 of these, developed KOA. If this cohort benefited from management of overweight/obesity, 1586 patients would reach a BMI < 25 kg/m², and 148 KOA would be spared, ie, 23%. Savings over 5 years would be 240€ and 176€ per target patient in direct and indirect costs, respectively. Conclusion: This model allows to estimate the economic impact of weight loss in overweight/obese patients without KOA. A loss of 2.5 points of BMI would avoid 148 KOA and 416€ per target patient in 5 years.

Knee osteoarthritis, obesity, mathematical modelisation, health economics, prevention

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06